DERIVADOS DE 2-OXOQUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE METIONINA ADENOSILTRANSFERASA 2A

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad establecido bajo 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/777.715 presentada el 10 de diciembre de 2018, la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/835.853 presentada el 18 de abril de 2019, y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/883.945 presentada el 7 de agosto de 2019, los contenidos de las cuales quedan incorporados en su totalidad en la presente memoria descriptiva para todo propósito.

DECLARACIÓN RELATIVA A LOS DERECHOS A INVENCIONES REALIZADAS BAJO INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PATROCINADOS POR EL GOBIERNO FEDERAL

NO APLICA

UN APÉNDICE QUE CONTIENE UN "LISTADO DE SECUENCIAS", UNA TABLA O UNA LISTA DE DATOS SUMINISTRADA POR UN PROGRAMA INFORMÁTICO SE PRESENTA EN UN DISCO COMPACTO TITULADO:

NO APLICA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Una limitación de los enfoques terapéuticos predominantes, por ejemplo, la quimioterapia y la inmunoterapia, es que sus efectos citotóxicos no se limitan a las células cancerosas y pueden producirse efectos secundarios adversos dentro de los tejidos normales. De forma acorde, se necesitan estrategias novedosas para atacar mejor a las células cancerosas.

La letalidad sintética surge cuando una combinación de deficiencias en la expresión de dos o más genes conduce a la muerte celular, mientras que una deficiencia en sólo uno de estos genes no lo hace. El concepto de letalidad sintética se origina a partir de estudios en sistemas modelo de *Drosophila*, en los que una combinación de mutaciones en dos o más genes separados conduce a la muerte celular (en contraste con la viabilidad, la cual ocurre cuando sólo uno de los genes ha mutado o ha sido eliminado). Más recientemente, una multitud de estudios han explorado los cambios genéticos inadaptativos en las células cancerosas que las hacen vulnerables a los enfoques de letalidad sintética. Estos defectos genéticos específicos del tumor conducen al uso de

agentes dirigidos que inducen la muerte de las células tumorales sin afectar a las células normales.

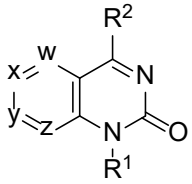
La metionina adenosiltransferasa 2A (MAT2A) es una enzima que utiliza metionina (Met) y trifosfato de adenosina (ATP) para generar s-adenosil metionina (SAM). SAM es un donante de metilo primario en las células que se utilizan para metilar varios sustratos, incluidos el ADN, el ARN y las proteínas. Una metilasa que utiliza SAM como donante de metilo es la proteína arginina N-metiltransferasa 5 (PRMT5). Si bien se requiere SAM para la actividad de PRMT5, PRMT5 es inhibido competitivamente por la 5'metiltioadenosina (MTA). Dado que la MTA es parte de la vía de rescate de la metionina, los niveles de MTA celular permanecen bajos en un proceso iniciado por la metiltioadenosina fosforilasa (MTAP).

El MTAP se encuentra en un locus del cromosoma 9 que frecuentemente ha sido eliminado en las células de pacientes con cánceres de diferentes orígenes tisulares, incluido el sistema nervioso central, el páncreas, el esófago, la vejiga y el pulmón (base de datos cBioPortal). La pérdida de MTAP tiene por resultado la acumulación de MTA, lo cual da lugar a que las células con supresión de MTAP sean más dependientes de la producción de SAM[,] y por lo tanto de la actividad de MAT2A, en comparación con las células que expresan MTAP. En un panel de líneas celulares de shARN, de entre aproximadamente 400 líneas celulares cancerosas, la inactivación de MAT2A resultó en la pérdida de viabilidad en un mayor porcentaje de células con eliminación de MTAP en comparación con las células MTAP WT (ver McDonald *et al*., 2017 Cell 170, 577-592). Además, la inactivación inducible de la proteína MAT2A disminuyó el crecimiento tumoral *in vivo* (ver Marjon *et al*., 2016 Cell Reports 15 (3), 574-587). Estos resultados indican que los inhibidores de MAT2A pueden proporcionar una terapia novedosa para los pacientes de cáncer, incluidos aquellos con tumores con deleción de MTAP.

DESCRIPCIÓN ABREVIADA DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se describen ciertos derivados de 2-oxoquinazolina que son inhibidores de la metionina adenosiltransferasa 2A (MAT2A). También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar enfermedades tratables mediante la inhibición de la MAT2A, tales como el cáncer, incluidos cánceres caracterizados por una actividad reducida o la ausencia de metiltioadenosina fosforilasa (MTAP).

En un primer aspecto, se da a conocer un compuesto conforme a la Fórmula (IA'):



(IA')

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquiloxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilalquiloxi, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, o $-X^a-R^7$ donde X^a es un enlace o alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, $-O-R^8$, $-NR^9R^{10}$, o $-X^b-R^{11}$ donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilalquilo, tioureidoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

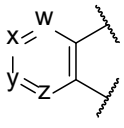
X^b es un enlace o alquileno; y

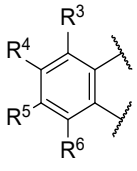
R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, amino, alquilamino, cicloalquilsulfonilamino, ciano, cianoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido, siempre y cuando, cuando R^1 sea heterociclilo y uno de R^d y R^e sea hidroxi, en cuyo caso R^f no es hidroxi; o

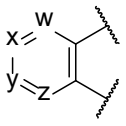
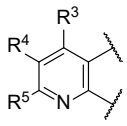
una sal del mismo apta para uso farmacéutico; siempre y cuando:

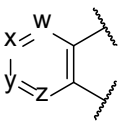
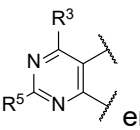
cuando 

es 

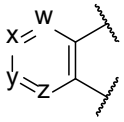
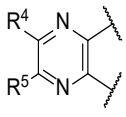
donde: (a) cuando R^2 es cloro, piperazin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, ni 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo, R^3 y R^6 son hidrógeno, R^4 es cloro y R^5 es bromo o 5-metilindazol-4-ilo, entonces R^1 no es 2-isopropilfenilo; (b) cuando R^2 es furan-2-ilo, tien-2-ilo, metilo, o butilo, R^3, R^4, y R^6 son hidrógeno, y R^5 es metilo, entonces R^1 no es isopropilo; (c) cuando R^2 es hidrógeno, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es cloro, entonces R^1 no es bencilo; (d) cuando R^2 es hidrógeno, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es bromo, entonces R^1 no es 2-morfolin-4-iletilo; (e) cuando R^2 es ciclopropilo, metilo, difluorometilo, o pentafluoroetilo, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es cloro o fluoro, entonces R^1 no es 4-metoxibencilo; (f) cuando R^2 es ciclohexilo, piridin-2-ilo, o furan-2-ilo, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es cloro, entonces R^1 no es ciclopropilmetilo; (g) cuando R^2 es hidrógeno o tien-2-ilo, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es metoxi; o R^2 es tien-2-ilo, R^3, R^4, y R^6 son hidrógeno, y R^5 es metilo, entonces R^1 no es ciclopropilmetilo ni 2,2,2-trifluoroetilo; (h) cuando R^2 y R^6 son metilo y R^3, R^4, y R^5 son hidrógeno; o R^2 y R^3 son metilo y R^4, R^5, y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 2,5-, 2,6- ni 2,8-dimetilquinolin-4-ilo ni 2-metil-5-metoxi-, 2-metil-6-metoxi- ni 2-metil-8-metoxiquinolin-4-ilo; (i) cuando R^2 es trifluorometilo, R^3 es metoxi o metilo, y R^4, R^5, y R^6 son hidrógeno; o R^2 es trifluorometilo, R^3 es fluoro o hidrógeno, R^4 es halo, metilo, metoxi, isopropilo, o trifluorometilo, y R^5 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 4-metoxibencilo ni naft-1-ilmetilo; (j) cuando R^2 y R^3 are cloro y R^4, R^5, y R^6 son hidrógeno; o R^2 es trifluorometilo, R^3 es cloro, y R^4, R^5, y R^6 son hidrógeno; o R^4 es amino, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, y R^2 es 1-metil-1-pirimidin-2-iletilamino, 1-ciclopropiletilamino, 1-pirimidin-2-iletilamino, 2-hidroxi-1-metiletilamino, o 3-

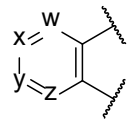
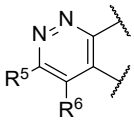
hidroxi-1-metilpropilamino; o R^3 es metoxi, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, y R^2 es 2-metil-2-fenilpropilamino; o R^4 es cloro, R^3, R^5 y R^6 son H, y R2 es 1-naft-2-ilmetilpiperidin-4-ilamino, 1-etoxicarbonilpiperidin-4-ilamino, ni 1-quinolina-6-ilmetilpiperidin-4-ilamino, entonces R^1 no es metilo; (k) cuando R^2 es metilo, R^3 y R^6 son hidrógeno, y R^4 y R^5 son metoxi, entonces R^1 no es metilo, 2-piridin-2-iletilo ni 3-fenilpropilo; (l) cuando R^2 es trifluorometilo, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es cloro, metoxi, o fluoro, entonces R^1 no es bencilo, 4-metilbencilo ni 3,5-dimetilbencilo; (m) cuando R^2 es metilo, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es bromo, entonces R^1 no es etilo; (n) cuando R^2 es 4-metoxiciclohexilamino, R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, y R^4 es yodo; o R^2 es metilo, R^3 y R^4 son metoxi, y R^5 y R^6 son hidrógeno; entonces R^1 no es metilo; (o) cuando R^2 es amino o acetilamino, R^4 es dimetilamino, y R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-2-ilo; (p) cuando R^4 es cloro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, y R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo, entonces R^2 no es 1-etoxicarbonilpiperidin-4-ilamino ni 8-azabiciclo[3.2.1][ocy-3ilamino; (q) cuando R^5 es fluoro, R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno, y R^2 es -4-aminocarbonilmetil-2-metilfenilamino, entonces R^1 no es 4-fluoro-2-(2-tiazol-2-ilmetoxi)fenilo, 4-fluoro-2-(2-piridin-2-ilmetoxi)fenilo ni 4-cloro-2-metoxifenilo; (r) cuando R^6 es fluoro, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, y R^2 es 4-aminocarbonilmetil-2-metilfenilamino, entonces R^1 no es 4-fluoro-2-metoxifenilo; (s) cuando R^1 es 4-cloro-2-etoxifenilo, R^5 es fluoro, y R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno, entonces R^2 no es 3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metilfenilamino; y (t) cuando R^4 es cloro, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, y R^1 es pentilo, entonces R^2 no es 1-naft-1-ilmetilpiperidin-4-ilamino, 1-naft-2-ilmetilpiperidin-4-ilamino, ni 1-etoxicarbonilpiperidin-4-ilamino.

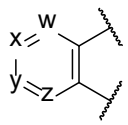
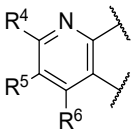
cuando  es  entonces (a) cuando R^2 es hidrógeno, R^3 y R^5 son metilo, y R^4 es hidrógeno, entonces R^1 no es 2-dimetilaminoetilo ni 2-diisopropilaminoetilo; (b) cuando R^2 es cloro, R^3 es 3-pentiloxi, R^4 es hidrógeno, y R^5 es metilo, entonces R^1 no es 2,4,6-trimetilfenilo; (c) cuando R^2 es ciclohexilo, 3-hidroxi- o 4-hidroxiciclohexilo, o 3-metilciclohexilo, R^3 y R^4 son hidrógeno, y R^5 es metilo, hidroximetilo, o etilo, entonces R^1 no es etilo; (d) cuando R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es ciano, y R^5 es amino, entonces R^1 no es alilo, bencilo, metilo, ni etilo;

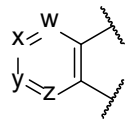
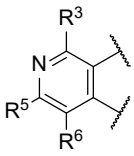
cuando  es  entonces (a) cuando R^2 es hidrógeno, R^3 es cloro, y R^5 es 1,3-dihidroxiprop-2-ilamino, 3-dietilaminopropilamino, o 4-(4-metilpiperidin-1-il)piperidin-1-ilo, entonces R^1 no es 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo ni 4-trifluorometilfenilo; (b) cuando R^2 y R^3 son hidrógeno y R^5 es piridin-4-ilamino, entonces R^1

no es ciclopentilo; (c) cuando R^1 es 4-hidroxi-5-hidroximetilfuran-1-ilo, R^5 es amino, y R^3 es metoxi; o cuando R^1 es 4-metoxibencilo, R^3 es metoxi, y R^5 es amino; entonces R^2 no es amino;

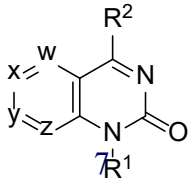
cuando  es  entonces (a) cuando R^2 y R^5 son metoxi y R^4 es hidrógeno; o cuando R^2 es hidrógeno, amino o dimetilamino y uno de R^4 y R^5 es hidrógeno, y el otro de R^4 y R^5 es metilo o R^4 y R^5 son metilo; entonces R^1 no es metilo; (b) cuando R^1 es 4-hidroxi-5-hidroximetilfuran-1-ilo, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno, y el otro de R^4 y R^5 es metilo o both de R^4 y R^5 son metilo, entonces R^2 no es amino;

cuando  es  entonces (a) cuando R^2 es 4-hidroxiciclohexilamino, dimetilaminocarbonilmetilamino, o 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, R^5 es cloro o 6-metoxipiridin-3-ilo, y R^6 es hidrógeno, entonces R^1 no es 2-etoxietilo y (b) cuando R^2 es 4-hidroxiciclohexilamino, 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 2-hidroxietilamino, piperidin-4-ilamino, dimetilaminocarbonilmetilamino, o 2-morfolin-4-iletilamino, R^5 es cloro o 6-metoxipiridin-3-ilo, y R^6 es hidrógeno, entonces R^1 no es 2-propiloxietilo;

cuando  es  entonces cuando R^2 es 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo o 4-hidroxiciclohexilamino, R^4 y R^6 son hidrógeno, y R^5 es cloro o 6-metoxipiridin-3-ilo, entonces, R^1 no es 2-propoxietilo; y

cuando  es  entonces cuando R^2 es 2-isopropiloxietilamino, 4-hidroxi-ciclohexilamino, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilamino, R^3 y R^6 son hidrógeno, y R^5 es 6-metoxipiridin-3-ilo, entonces R^1 no es 2-propoxietilo.

En una forma de realización del primer aspecto, se da a conocer un compuesto conforme a la Fórmula (IA):



(IA)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquiloxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilalquiloxi, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, o $-X^a-R^7$ donde X^a es un enlace o alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo,

heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o -X^b-R^{11} donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

X^b es un enlace o alquileno; y

R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

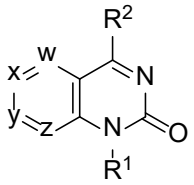
R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo,

alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, amino, cicloalquilsulfonilamino, ciano, cianoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido, siempre y cuando, cuando R^1 sea heterociclilo y uno de R^d y R^e sea hidroxi, en cuyo caso R^f no es hidroxi; o

una sal del mismo apta para uso farmacéutico.

En otra forma de realización del primer aspecto, se da a conocer un compuesto conforme a la Fórmula (I):



(I)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 y R^5 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo;

siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, o $-X^a-R^7$ donde X^a es un enlace o alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, $-O-R^8$, $-NR^9R^{10}$, o $-X^b-R^{11}$ donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

X^b es un enlace o alquileno; y

R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

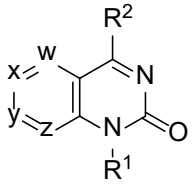
R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido; o

una sal del mismo apta para uso farmacéutico.

En un segundo aspecto, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende:

es un compuesto conforme a la Fórmula (IIA'):



(IIA')

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquiloxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilalquiloxi, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, o $-X^a-R^7$ donde X^a es un enlace o alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, $-O-R^8$, $-NR^9R^{10}$, o $-X^b-R^{11}$ donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilalquilo, tioureidoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo,

dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

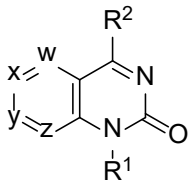
X^b es un enlace o alquileno; y

R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, amino, alquilamino, cicloalquilsulfonilamino, ciano, cianoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido, siempre y cuando, cuando R^1 sea heterociclilo y uno de R^d y R^e sea hidroxi, en cuyo caso R^f no es hidroxi; o

(b) un compuesto conforme a la Fórmula (IIA):



(IIA)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquiloxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilalquiloxi, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, o $-X^a-R^7$ donde X^a es un enlace o alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, $-O-R^8$, $-NR^9R^{10}$, o $-X^b-R^{11}$ donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

X^b es un enlace o alquileno; y

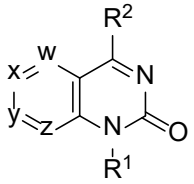
R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, amino, cicloalquilsulfonilamino, ciano, cianoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12}

es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido;

(c)un compuesto conforme a la Fórmula (II):



(II)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 y R^5 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclioxialcoxi, o heterociclioxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, o $-X^a-R^7$ donde X^a es un enlace o alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, $-O-R^8$, $-NR^9R^{10}$, o $-X^b-R^{11}$ donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

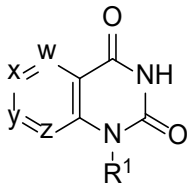
X^b es un enlace o alquileno; y

R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido;

(d) un compuesto conforme a la Fórmula (IVA):



(IVA)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 y R^5 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclioxialcoxi, heterociclioxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4, y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno y (iii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es hidrógeno;

R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo [de 5 a 8 miembros], donde arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, y espiroheterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con R^d, R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido, y R^f es alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o una forma tautomérica de los mismos; o

(e) un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), o (IV);

(o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico;

y al menos un excipiente apto para uso farmacéutico.

En un tercer aspecto, se da a conocer un método para tratar una enfermedad mediada por MAT2A en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico de un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico. En la primera forma de realización del tercer aspecto, se reconoce la necesidad del paciente de acceder a dicho tratamiento. En una segunda forma de realización del tercer aspecto y la primera forma de realización allí contenida, el compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico se administra en una composición farmacéutica. En una tercera forma de realización del tercer aspecto y las formas de realización primera y segunda allí contenidas, la enfermedad es mediada por sobreexpresión de MAT2A. En una cuarta forma de realización del tercer aspecto y las formas de realización primera, segunda y tercera allí contenidas, la enfermedad es cáncer.

En un cuarto aspecto, se da a conocer un método para tratar un cáncer con inactivación de MTAP en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico de un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico. En la primera forma de realización del cuarto aspecto, se reconoce la necesidad del paciente de acceder a dicho tratamiento. En una segunda forma de realización del cuarto aspecto y la primera forma de realización allí contenida, el compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico se administra en una composición farmacéutica.

En un quinto aspecto, se da a conocer un método para inhibir la síntesis de S-adenosil metionina (SAM) a partir de metionina y ATP [mediada] por MAT2A en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico.

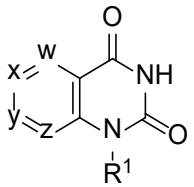
En un sexto aspecto, se da a conocer un método para tratar un cáncer en un paciente, donde el cáncer se caracteriza por una disminución o ausencia de expresión génica de metiltioadenosina fosforilasa (MTAP), la ausencia del gen MTAP, o función reducida de proteína MTAP, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico de un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico opcionalmente en una composición farmacéutica.

En un séptimo aspecto, se da a conocer un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico para inhibir la síntesis de S-adenosil metionina (SAM) a partir de metionina y ATP por MAT2A en una célula.

En un octavo aspecto, [se da a conocer] un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico para su utilización en el tratamiento de una enfermedad en un paciente, donde la enfermedad es mediada por la sobreexpresión de MAT2A.

En un noveno aspecto, [se da a conocer] un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (I), (IIA), (II), (IVA), o (IV) (o cualquiera de las formas de realización del mismo descritas en la presente memoria), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico para su utilización en el tratamiento un cáncer en un paciente, donde el cáncer se caracteriza por una disminución o ausencia de metiltioadenosina fosforilasa (MTAP) expresión génica, la ausencia del gen MTAP, o función reducida de proteína MTAP.

En un décimo aspecto se dan a conocer compuestos conforme a la Fórmula (IV):



(IV)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

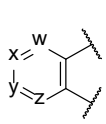
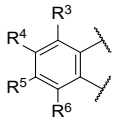
R^3 y R^5 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

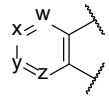
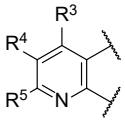
R^4, y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno y (iii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es hidrógeno;

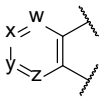
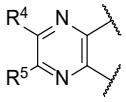
R^1 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo [de 5 a 8 miembros], donde arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, y espiroheterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con R^d, R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido, y R^f es alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o una forma tautomérica de los mismos; o

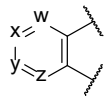
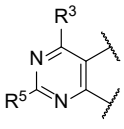
una sal del mismo apta para uso farmacéutico; siempre y cuando el compuesto conforme a la Fórmula (IV) no es [uno en el cual]:

R^1 no es (a) 5-hidroximetiltetrahidrofuran-2-ilo o 5-hidroximetiltetrahidro-furan-2-ilo sustituido con hidroxi o fluoro; (b) 3-hidroxi-4-hidroximetilciclopentilo; y (c) 5-aminometiltetrahidrofuran-2-ilo sustituido con fluoro o hidroxi;

cuando  es  donde: (a) cuando R^3 y R^5 son fluoro y R^4 y R^6 son hidrógeno; o R^4 y R^5 son fluoro y R^3 y R^6 son hidrógeno; o R^5 es fluoro y R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es ciclopentilo o tetrahidrofuran-3-ilo; (b) cuando R^5 es cloro y R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es fenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 2-etoxifenilo ni 4-etoxifenilo; (c) cuando R^3 es fluoro y R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 4-clorofenilo; (d) cuando R^4 es bromo y R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 2,4-dibromofenilo ni 2-bromo-4-metilfenilo; (e) cuando R^4 es cloro, R^5 es bromo y R^3 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 3-cianofenilo, 2-isopropilfenilo, 1-metilpropilfenilo, o 3-ciclopropilpiridin-4-ilo; (f) cuando R^4 es trifluorometilo y R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 5-cloro-2-hidroxifenilo o 5-cloro-2-metoxifenilo; (g) cuando R^4 es 2,2-difluoroetoxi y R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es piperidin-4-ilo; y (h) cuando R^5 es metoxi y R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno; o R^4 y R^5 son fluoro, R^3 es hidrógeno y R^6 es metilo,entonces R^1 no es fenilo;

cuando  es  entonces (a) cuando R^3 y R^5 son metilo y R^4 es hidrógeno, entonces R^1 no es 4-etoxifenilo; (b) cuando R^3 es 3-pentiloxi, R^5 es metilo y R^4 es hidrógeno, entonces R^1 no es 2,4,6-trimetilfenilo; (c) cuando R^4 y R^5 son cloro y R^3 es hidrógeno, entonces R^1 no es 2-isopropil-6-metilfenilo; (d) cuando R^5 es trifluorometilo y R^3 y R^4 son hidrógeno, entonces R^1 no es fenilo, , 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo o 4-hidroxi-6-metoxipirimidin-2-ilo; (e) cuando R^4 es amino y R^3 y R^5 son hidrógeno, entonces R^1 no es fenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 2-, 3- o 4-clorofenilo, 4-etilfenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, o 2- o 4-metoxifenilo; (f) cuando R^4 es bromo y R^3 y R^5 son hidrógeno; o R^4 es hidrógeno y uno de R^3 y R^5 es metilo y el otro de R^3 y R^5 es hidrógeno; o R^4 es hidrógeno y R^3 y R^5 son metilo; o R^5 es amino, R^3 y R^4 son hidrógeno; R^5 es amino, R^3 es hidrógeno, y R^4 es ciano; o R^4 es 2-hidroxietilo, R^3 es hidrógeno, y R^5 es metilo, entonces R^1 no es fenilo; y (g) R^3 es furan-2-ilo, R^4 y R^5 son hidrógeno, entonces R^1 no es ciclohexilo;

cuando  es  entonces, (a) cuando R^4 y R^5 son metilo, entonces R^1 no es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metilfenilo ni 4-metoxifenilo; y

cuando  es  entonces, cuando R^3 y R^5 son etilamino o cloro, entonces R^1 no es fenilo.

En una forma de realización del décimo aspecto, w, x, y, z, R^1, R^3, R^4, R^5, y R^6 en la Fórmula (IV) son tal como se definen en las siguientes Formas de realización 5, 21, 22, 23, 27 a 34 y en las subrealizaciones allí contenidas.

Los compuestos conforme a la Fórmula (IV) son útiles como intermediarios para la síntesis de los compuestos conforme a las Fórmulas (IA), (I), (IIA), y (II) y también inhiben a MAT2A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que la invención no se limita a las formas de realización particulares descritas en la presente memoria, y también debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria tiene como propósito describir únicamente formas de realización particulares, y no pretende limitar el alcance de la invención.

Las formas singulares “un,” “una,” “el” y “la” tal como se utilizan en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas incluyen sus referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También se debe tener en cuenta que las reivindicaciones se pueden redactar de modo tal de excluir cualquier elemento opcional. Como tal, este enunciado pretende servir de antecedente para la utilización de terminología excluyente tal como “sólo”, “únicamente” y similares en relación a la redacción en cuanto concierne a los elementos de la reivindicación, o el uso de una limitación “negativa”.

Donde se da a conocer un rango de valores, debe entenderse que la invención abarca todos los valores intervinientes, a incrementos de un décimo de la unidad del valor más bajo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, y los valores entre el valor más alto y el más bajo de dichos rangos, y cualquier otro valor especificado o interviniente en dichos rangos. Los límites de dichos rangos más pequeños, considerando cada uno en forma independiente, pueden estar incluidos en los rangos más pequeños, y también son abarcados por la invención, sujeto a cualesquiera límites excluidos de forma específica dentro del rango reivindicado. Cuando el rango reivindicado incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyan uno o ambos límites también se incluyen en la invención. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos

utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que aquel comúnmente entendido por uno versado en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Cuando sea necesario, cualquier definición de la presente invención se puede usar en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de tal definición es aquel que se une a la entidad progenitora. Por ejemplo, el grupo compuesto alcoxialquilo significa que un grupo alcoxi está unido a la molécula progenitora por medio de un grupo alquilo.

Las publicaciones tratadas en la presente memoria se proporcionan sólo en cuanto refiere a los contenidos allí divulgados con anterioridad a la fecha de presentación de la presente solicitud. Asimismo, las fechas de publicación que se proporcionan pueden diferir de las fechas de publicación reales, siendo necesario confirmar las mismas, considerando cada una en forma independiente.

Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, los términos utilizados en la presente memoria y las reivindicaciones se definen en referencia a la presente Solicitud y poseen el significado descrito a continuación:

"Alquilo" significa un radical hidrocarburo lineal saturado monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado monovalente de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo, y similares. cualquiera versado en la técnica comprenderá que el término "alquilo" puede incluir grupos "alquileno".

"Alquileno" significa un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado divalente de tres a seis átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

"Alquenilo" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente de tres a seis átomos de carbono que contiene un enlace doble, por ejemplo, propenilo, butenilo, y similares.

"Alquinilo" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente de tres a seis átomos de carbono que contiene un enlace triple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, y similares.

"Alcoxi" significa un radical -OR donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, *n*-, *iso*-, o *ter*-butoxi, y similares.

"Alcoxialquilo" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente de tres a seis carbonos sustituidos con un grupo alcoxi, tal como se define más arriba, por ejemplo, 2-metoxietilo, 1-, 2-, o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, y similares.

"Alcoxialcoxi" significa un radical –OR donde R es alcoxialquilo tal como se define más arriba por ejemplo, metoxietiloxi, etiloxipropiloxi, y similares.

"Alcoxialquilamino" significa un radical –NRR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alcoxialquilo, donde cada uno es tal como se define más arriba por ejemplo, metoxietilamino, metoxipropilamino, y similares.

"Alquilcarbonilo" significa un radical –C(O)R donde R es alquilo tal como se define en la presente memoria, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, y similares.

"Alcoxicarbonilo" significa un radical –C(O)OR donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares.

"Alcoxicarboxialquilo" significa un radical alquilo tal como se define más arriba, que está sustituido con un grupo alcoxicarboxi por ejemplo, metilcarboximetilo, etilcarboxietilo, y similares.

"Alquiltio" significa un radical –SR donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metiltio, etiltio, y similares.

"Alquilsulfonilo" significa un radical $–SO_2R$ donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, y similares.

"Alquilsulfonilalquilo" significa un radical –(alquileno)-SO_2R donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metilsulfoniletilo, etilsulfonilmetilo, y similares.

"Amino" significa un $–NH_2$.

"Alquilamino" significa un radical -NHR donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, o 2-propilamino, y similares.

"Aminoalquilo" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente de tres a seis carbonos sustituidos con –NR'R" donde R' y R" considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o alquilcarbonilo, donde cada

uno es tal como se define en la presente memoria, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, metilaminometilo, y similares.

"Aminoalcoxi" significa un radical –OR donde R es aminoalquilo tal como se define más arriba por ejemplo, aminoetiloxi, metilaminopropiloxi, dimetilaminoetiloxi, dietilaminopropiloxi, y similares.

"Aminoalquilamino" significa un radical –NRR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' is aminoalquilo, donde cada uno es tal como se define más arriba por ejemplo, aminoetilamino, metilaminopropilamino, dimetilaminoetilamino, dietilaminopropilamino, y similares.

"Aminocarbonilo" significa un radical $–CONH_2$.

"Alquilaminocarbonilo" significa un radical –CONHR donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo y similares.

"Aminosulfonilo" significa un radical $–SO_2NH_2$.

"Aminosulfonilalquilo" significa un radical $–(alquilene)SO_2NRR'$ donde R es hidrógeno o alquilo y R' es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, o R y R' conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo, tal como se define más arriba, por ejemplo, metilaminosulfoniletilo, dimetilsulfoniletilo, y similares.

"Alquilaminosulfonilo" significa un radical $–SO_2NHR$ donde R es alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo y similares.

"Aminocarbonilalquilo" significa un radical –(alquileno)-CONRR' donde R' y R" considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo, donde cada uno es tal como se define en la presente memoria, por ejemplo, aminocarboniletilo, metilaminocarboniletilo, dimetilaminocarboniletilo, y similares.

"Aminosulfonilalquilo" significa un radical $–(alquileno)-SO_2NRR'$ donde R' y R" considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo, donde cada uno es tal como se define en la presente memoria, por ejemplo, aminosulfoniletilo, metilaminosulfoniletilo, dimetilaminosulfoniletilo, y similares.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático monovalente de 6 a 10 átomos del anillo por ejemplo, fenilo o naftilo.

"Aralquilo" significa un radical –(alquileno)-R donde R es arilo tal como se define más arriba por ejemplo, bencilo, fenetilo, y similares.

"Cicloalquilo en puente" significa un radical hidrocarburo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros en el cual dos átomos del anillo no adyacentes están unidos por un grupo (CRR')n donde n es 1 a 3 y cada R considerado en forma independiente es H o metilo (también referido en la presente memoria como grupo puente). El cicloalquilo en puente opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. Los ejemplos de cicloalquilo en puente incluyen, sin limitarse a ello, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc.

"Cicloalquilalquilo en puente" significa un radical -([alquileno])-R donde R es cicloalquilo en puente tal como se define más arriba. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, biciclo[2.2.1]heptilmetilo, y similares.

"Heterociclilo en puente" significa un [sistema anular] monocíclico saturado que posee de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo en el cual dos átomos del anillo no adyacentes están unidos por un grupo (CRR')n donde n es 1 a 3 y cada R considerado en forma independiente es H o metilo (también referido en la presente memoria como grupo "puente") y asimismo donde uno o dos átomos del anillo de carbono, incluido un átomo del grupo puente, es remplazado por un heteroátomo a seleccionar a partir de N, O, o $S(O)_n$, donde n es un entero de 0 a 2. Heterociclilo en puente opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, 2-azabiciclo[2.2.2]octano, quinuclidina, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y similares.

"Heterociclilalquilo en puente" significa un radical -(alquileno)-R donde R es heterociclilo en puente (incluidos los anillos de heterociclilo en puente específicos) tal como se define más arriba.

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico monovalente de tres a seis átomos de carbono[,] el cual puede estar saturado o contener un enlace doble. Cicloalquilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-cianociclоprop-1-ilo, 1-cianometilcicloprop-1-ilo, 3-fluorociclohexilo, y similares. Cuando cicloalquilo contiene un enlace doble, en la presente memoria puede referirse al mismo como cicloalquenilo.

"Cicloalquilalquilo" significa un radical –(alquileno)-R donde R es cicloalquilo tal como se define más arriba. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, y similares.

"Cicloalquilalquiloxi" significa un radical –O-R donde R es cicloalquilalquilo tal como se define más arriba. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, ciclopropilmetiloxi, ciclobutilmetiloxi, y similares.

"Cicloalquiloxialquilo" significa un radical –(alquileno)-OR donde R es cicloalquilo tal como se define más arriba. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, ciclopropiloximetilo, ciclopropiloxietilo, ciclobutiloxietilo, y similares.

"Cicloalquilsulfonilamino" significa un radical $–NRSO_2-R'$ donde R es hidrógeno o alquilo y R' es cicloalquilo, donde cada uno es tal como se define más arriba. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, ciclopropilsulfonilamino, N-ciclopropilsulfonilN(CH_3), y similares.29

"Cianoalquilo" significa un radical alquilo tal como se define más arriba, que está sustituido con un grupo ciano, por ejemplo, cianometilo, cianoetilo, y similares.

"Carboxi" significa un radical -COOH.

"Carboxialquilo" significa un radical alquilo tal como se define más arriba,que está sustituido con un grupo carboxi por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, y similares.

"Deuteroalquilo" significa un radical alquil, tal como se define más arriba, donde uno a seis hidrógeno átomos en la cadena de alquilo se remplazan por átomos de deuterio. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, $-CD_3$, $-CH_2CHD_2$, y similares.

"Dialquilamino" significa un radical -NRR' donde R y R' son alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, dimetilamino, metiletilamino, y similares.

"Dialquilaminocarbonilo" significa un radical –CONRR' donde R y R' son alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo y similares.

"Dialquilaminosulfonilo" significa un radical $–SO_2NRR'$ donde R y R' son alquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo y similares.

"Cicloalquilo fusionado" significa un radical hidrocarburo saturado monovalente de tres a seis átomos de carbono que está fusionado con fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, tal como se define en la presente memoria, y opcionalmente está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, y ciano.

Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, tetrahidronaftilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzoxazolilo, y similares.

"Heterociclilo fusionado" significa heterociclilo tal como se define en la presente memoria que está fusionado con cicloalquilo, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, tal como se define en la presente memoria. Heterociclilo fusionado opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, y similares.

"Heterociclilalquilo fusionado" significa un radical -(alquileno)-R donde R es heterocicliloxi fusionado (incluidos los anillos de heterociclilo fusionados específicos) tal como se define más arriba.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo, preferentemente fluoro o cloro.

"Haloalquilo" significa un radical alquilo tal como se define más arriba, el cual está sustituido con de uno a cinco átomos de halógeno, tales como flúor o cloro, incluidos los que están sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_2$, y similares. Cuando el alquilo está sustituido sólo con fluoro, también puede referirse al mismo en el contexto de la presente memoria como fluoroalquilo.

"Haloalcoxi" significa un radical –OR donde R es haloalquilo tal como se define más arriba, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, y similares. Cuando R es haloalquilo, donde el alquilo está sustituido sólo con fluoro, también puede referirse al mismo en el contexto de la presente memoria como fluoroalcoxi.

"Haloalcoxialquilo" significa un radical alquilo que está sustituido con haloalcoxi, donde cada uno es tal como se define más arriba, por ejemplo, trifluorometoxietilo, y similares.

"Heteroalquileno" significa un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado divalente de tres a seis átomos de carbono donde un átomo de carbono se remplazan por -O-, -NR-, -NR'CO-, -CONR'- , SO_2NR'-, o $-NR'SO_2$-, donde R y R' considerados en forma independiente son H o alquilo tal como se define en la presente memoria, a no ser que se especifique lo contrario, por ejemplo, $-CH_2O$-, $-OCH_2$-, $-(CH_2)_2O$-, $-O(CH_2)_2$-, $-(CH_2)_2NH$-, $-NH(CH_2)_2$-, y similares.

"Hidroxialquilo" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente de tres a seis carbonos sustituidos con uno o dos grupos hidroxi, siempre y cuando si dos grupos hidroxi están presentes no están ambos en el mismo átomo de carbono. Entre los ejemplos representativos se encuentran, sin limitarse a ello, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

"Hidroxialcoxi" significa un radical –OR donde R es hidroxialquilo tal como se define más arriba por ejemplo, hidroxietiloxi, hidroxipropiloxi, y similares.

"Hidroxialquilamino" significa un radical –NRR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo, donde cada uno es tal como se define más arriba, por ejemplo, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, y similares.

"Heteroarilo" significa un radical anular monocíclico o bicíclico aromático monovalente de 5 a 10 átomos, a menos que se especifique lo contrario, donde uno o más, (en una forma de realización, uno, dos o tres), átomos del anillo son heteroátomo a seleccionar a partir de N, O, o S, mientras que los restantes átomos del anillo son carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitarse a ello, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimindinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiaxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, y similares. Tal como se definen en la presente memoria, los términos "heteroarilo" y "arilo" son mutuamente excluyentes. Cuando el anillo heteroarilo contiene 5- o 6 átomos del anillo también se refiere al mismo en el contexto de la presente memoria como heteroarilo de 5 o 6 miembros.

"Heteroaralquilo" significa un radical –(alquileno)-R donde R es heteroarilo (incluidos los anillos específicos) tal como se define más arriba.

"Heteroariloxi" significa -OR donde R es heteroarilo (incluidos los anillos específicos) tal como se define más arriba.

"Heteroaralquiloxi" significa un radical –O-(alquileno)-R donde R es heteroarilo (incluidos los anillos específicos) tal como se define más arriba.

"Heteroarilcarbonilo" significa -COR donde R es heteroarilo (incluidos los anillos específicos) tal como se define más arriba.

"Heteroarilamino" significa -NRR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es heteroarilo (incluidos los anillos específicos) tal como se define más arriba.

"Heterociclilo" significa un grupo anular monocíclico saturado o insaturado monovalente de 4 a 8 átomos en el cual uno o dos átomos del anillo son heteroátomo a seleccionar a partir de N, O, o $S(O)_n$, donde n es un entero de 0 a 2, mientras que los restantes átomos del anillo son C. Asimismo, uno o dos átomos del anillo de carbono en el anillo heterociclilo opcionalmente pueden remplazarse por un grupo –CO-. Más específicamente, el término heterociclilo incluye, sin limitarse a ello, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidro-piranilo, tiomorfolino, y similares. Cuando el anillo heterociclilo es insaturado puede contener uno o dos enlaces dobles en el anillo siempre y cuando el anillo no sea aromático. Cuando heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, en la presente memoria puede referirse al mismo como heterocicloamino.

"Heterociclilalquilo" significa un radical –(alquileno)- R donde R es heterociclilo (incluidos los anillos heterociclilo específicos) tal como se define más arriba. Por ejemplo, oxetaniletilo, piperidiniletilo, y similares.

"Heterocicliloxi" significa un radical -OR donde R es heterociclilo (incluidos los anillos heterociclilo específicos) tal como se define más arriba.

"Heterociclilalquiloxi" significa un radical –O-(alquileno)-R donde R es heterociclilo (incluidos los anillos heterociclilo específicos) tal como se define más arriba. Por ejemplo, oxetaniletiloxi, piperidiniletiloxi, y similares.

"Heterociclilcarbonilo" significa -COR donde R es heterociclilo (incluidos los anillos específicos) tal como se define más arriba.

"Heterociclilamino" significa un radical -NRR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es heterociclilo (incluidos los anillos heterociclilo específicos) tal como se define más arriba.

"Heterocicliloxialquilo" significa un radical –(alquileno)-OR donde R es heterociclilo (incluidos los anillos heterociclilo específicos) tal como se define más arriba. Por ejemplo, oxetaniloxietilo, piperidiniloxietilo, y similares.

“Heterocicliloxialcoxi” significa un radical -O-(alquileno)-R donde R es heterocicliloxi (incluidos los anillos heterociclilo específicos) tal como se define más arriba. Por ejemplo, oxetaniloxietiloxi, piperidiniloxietiloxi, y similares.

“Heterocicliloxialquilamino” significa un radical -NR-(alquileno)-R’ donde R es hidrógeno o alquilo y R’ es heterocicliloxi (incluidos los anillos heterociclilo específicos) tal como se define más arriba. Por ejemplo, oxetaniloxietilamino, piperidiniloxietilamino, y similares.

“Oxo,” tal como se utiliza en la presente memoria, en forma aislada o combinada se refiere a =(O).

"Sales aptas para uso farmacéutico" tal como se utiliza en la presente memoria se entiende de modo tal que incluye las sales de compuestos activos que se preparan w con ácidos o bases relativamente atóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutral de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea en forma aislada o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas aptas para uso farmacéutico incluyen [las sales de] aluminio, amoníaco, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas aptas para uso farmacéutico incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluidas las aminas sustituidas, aminas sustituidas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N’-dibenciletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea en forma aislada o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aptas para uso farmacéutico incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógeno carbónico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, sulfúrico, monohidrógeno sulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos atóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, y similares. También se

incluyen las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos glucurónico o [galacturónico] y similares (ver, por ejemplo, Berge, S.M., et al, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten que los compuestos puedan convertirse ya sea en sales de adición de bases o sales de adición de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto progenitor en la forma convencional. La forma progenitora del compuesto difiere de las varias formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero, con esa salvedad, son equivalentes a la forma progenitora del compuesto para los propósitos de de la presente invención.

La presente divulgación asimismo incluye los derivados protegidos de los compuestos de la presente divulgación. Por ejemplo, cuando los compuestos de la presente divulgación contienen grupos tales como hidroxi, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene un átomo de nitrógeno(s), dichos grupos pueden protegerse con grupos protectores adecuados. Puede encontrare un listado exhaustivo de dichos grupos protectores en T.W. Greene, *Protective Grups in Organic Synthesis*, 5th Ed., John Wiley & Sons, Inc. (2014), cuyos contenidos quedan incorporados en la presente memoria en su totalidad. Los derivados protegidos de los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

La presente divulgación asimismo incluye profármacos del compuesto conforme a la Fórmula (I) (IA), (II), (IIA) y (IVA) y (IV), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son aquellos compuestos que fácilmente sufren cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para dar los compuestos de la presente invención. Un ejemplo, sin limitarse a ello, de un profármaco sería un compuesto que se administra en la forma de un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico, la entidad activa. Asimismo, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos y bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de un parche transdérmico con un a enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos conforme a las Fórmulas (I) (IA), (II), (IIA) y (IVA) y (IV) pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas

y las mismas quedan abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos conforme a las Fórmulas (I) (IA), (II), (IIA) y (IVA) y (IV) pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los propósitos de la presente divulgación y quedan abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación.

Ciertos compuestos conforme a las Fórmulas (I) (IA), (II), (IIA) y (IVA) y (IV) poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) quedan abarcados dentro del alcance de la presente invención. Cuando se muestra una ilustración estereoquímica, se refiere al compuesto en el cual está presente uno de los isómeros y el cual se encuentra sustancialmente libre de otro isómero. 'Sustancialmente libre de' otro isómero indica una relación de al menos 80/20 de los dos isómeros, más preferentemente 90/10, o 95/5 o mayor. En algunas formas de realización, uno de los isómeros estará presente en una cantidad de al menos 99%.

Los compuestos conforme a las Fórmulas (I) (IA), (II), (IIA) y (IVA) y (IV) asimismo pueden contener cantidades no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que los constituyen. [Dichos compuestos difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos]. Cantidades no naturales de un isótopo puede definirse como cantidades que están en un rango que varía entre la cantidad encontrada en la naturaleza y una cantidad equivalente al 100% del átomo en cuestión. Los ejemplos adecuados de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención, tales como un compuesto conforme a la Fórmula (I) (IA), (II), (IIA) y (IVA) y (IV) (y cualquier forma de realización de las mismas divulgada en la presente memoria incluidos los compuestos específicos) incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y $^{125}1$, respectivamente. Los compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) pueden ser útiles en un ensayo de distribución de un compuesto o un tejido sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Asimismo, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede generar ciertas ventajas terapéuticas que derivan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o disminución en las dosis requeridas). En algunas formas de realización, en los compuestos descritos en la presente memoria, incluidos los de la Tabla 1 a continuación[,] uno o más átomos de hidrógeno se remplazan por ^{2}H o ^{3}H, o uno o más átomos de carbono se remplazan por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, y ^{15}F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para determinar la ocupacia del receptor en el tejido sustrato . Los compuestos marcados con isótopos generalmente

pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas o en los Ejemplos en la presente memoria, reemplazando un reactivo que no está marcado con un isótopo por [uno que sí lo está].

"Arilo opcionalmente sustituido" significa arilo que opcionalmente está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, y ciano.

"Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa heteroarilo tal como se define más arriba que opcionalmente está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, y ciano.

"Heterociclilo opcionalmente sustituido" significa heterociclilo tal como se define más arriba que opcionalmente está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, y ciano, a no ser que se especifique lo contrario.

"Vehículo o exipiente apto para uso farmacéutico" significa un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, atóxica y no indeseable ya sea desde el punto de vista biológico ni de ninguna otra forma, e incluye un vehículo o un exipiente que es apto para uso farmacéutico veterinario así como humano. "Un vehículo/excipiente apto para uso farmacéutico" tal como se utiliza en la descripción y en las reivindicaciones incluye tanto uno así como más de uno de dicho excipiente.

"Espirocicloalquilo" significa un anillo bicíclico saturado que posee de 6 a 10 átomos de carbono donde los anillos están conectados a través de sólo un átomo, siendo que el átomo conector también es llamado espiroátomo, el cual es lo más frecuenemente un carbono cuaternario ("espirocarbono"). El anillo de espirocicloalquilo opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, y ciano. Entre los ejemplos representativos se encuentran, sin limitarse a ello, espiro[3.3]heptano, espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano, espiro[4.4]nonano (1:2:1:1), y similares.

“Espirocicloalquilalquilo” significa un radical –(alquileno)-R donde R es espirocicloalquilo (incluido cualquier espirocicloalquilo específico) tal como se define más arriba.

“Espiroheterociclilo” significa un anillo bicíclico saturado que posee de 6 a 10 átomos del anillo en el cual uno, dos o tres átomos del anillo son heteroátomo a seleccionar a partir de N, O, o $S(O)_n$, donde n es un entero de 0 a 2, mientras que los restantes átomos del anillo son C y los anillos están conectados a través de sólo un átomo, siendo que el átomo conector también es llamado el espiroátomo, el cual es lo más frecuentemente un átomo de carbono ("espirocarbono"). espiroheterociclilo opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. [Entre los ejemplos representativos se encuentran, sin limitarse a ello,] 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.5]-nonano, 2,7-diazaspiro[4.4]nonano, y similares.

“Espiroheterociclilalquilo” significa un radical –(alquileno)-R donde R es espiroheterociclilo (incluido cualquier espiroheterociclilo específico) tal como se define más arriba.

“Sulfonilamino” significa un radical $-NRSO_2R'$ donde R es hidrógeno o alquilo, y R’ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, cada grupo tal como se define en la presente memoria.

“Cicloalquilo sustituido” significa un radical hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de tres a seis átomos de carbono que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes donde dos de los tres sustituyentes [sic] considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, haloalquilo, o haloalcoxi y el tercer sustituyente es alquilo, halo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, o ciano. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, 3-hidroxi-3-trifluorociclobutilo, 2,2-dimetil-3-hidroxiciclobutilo, y similares.

“Cicloalquilalquilo sustituido” significa un –(alquileno)-cicloalquilo sustituido, [donde] cada término es tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos adecuados se encuentran, sin limitarse a ello, 1-hidroximetilcicloprop-1-ilmetilo, y similares.

“Aproximadamente” tal como se utiliza en la presente memoria, pretende calificar los valores numéricos que modifica, denotando que tales valores son variables dentro de un margen de error. Cuando no se especifica un margen de error particular, como en el caso de una desviación estándar a un valor medio en una tabla de datos, el término

"aproximadamente" debe entenderse como el rango que abarcaría ± 10%, preferentemente ± 5%, del valor especificado, e incluye dicho rango.

"Enfermedad" tal como se utiliza en la presente memoria generalmente pretende ser sinónimo de, y se usa de forma intercambiable con, los términos "desorden", "síndrome" y "condición" (en cuanto a una condición médica), en tanto todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal, o de una de sus partes, que perjudica su funcionamiento normal, generalmente se manifiestan por signos y síntomas distintivos, y provocan que el humano o el animal tengan un menor tiempo de vida o que se reduzca su calidad de vida.

"Paciente" generalmente es sinónimo del término "sujeto" y tal como se utiliza en la presente memoria incluye todos los mamíferos, incluidos los humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen humanos, ganado tales como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente es un humano.

"Que necesita el tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al juicio de un médico u otro cuidador en cuanto a que un sujeto requiere o puede beneficiarse de un tratamiento. Este juicio se basa en una variedad de factores dentro del campo de conocimiento del médico o cuidador.

"Administración", "administrar" y similares, aplicados a, por ejemplo, un paciente, una célula, un tejido, un órgano o un fluido biológico, se refieren al contacto de, por ejemplo, un compuesto conforme a la Fórmula (I), una composición farmacéutica que comprende la misma, o un agente diagnóstico al sujeto, una célula, un tejido, un órgano o un fluido biológico. En el contexto de una célula, "administración" incluye el contacto (por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*) de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, donde dicho fluido está en contacto con la célula.

"Cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico" tal como se utiliza en la presente memoria significa la cantidad de un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA') o a una subrealización descrita en la presente memoria y/o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que, cuando se la administra a un paciente para tratar una enfermedad, ya sea sola o como parte de una composición farmacéutica y ya sea en una sola dosis o como parte de una serie de dosis, es suficiente como para afectar el tratamiento de la enfermedad. La "cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico" varía dependiendo del compuesto, la enfermedad y la gravedad de la misma, y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar. La cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico se puede determinar midiendo los efectos fisiológicos relevantes, y se puede ajustar en

concordancia con el régimen de dosificación, el análisis diagnóstico de la condición del sujeto, y similares. Por ejemplo, la medición del nivel sérico de un compuesto conforme a la Fórmula (I) (o, por ejemplo, un metabolito del mismo) en un momento particular después de la administración puede indicar si se utilizó una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

prevenir la enfermedad, es decir, evitar el desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero expuesto o predispuesto a la enfermedad que sin embargo todavía no presenta o experimenta los síntomas de la enfermedad;

inhibir la enfermedad, es decir, detener o disminuir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o

aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

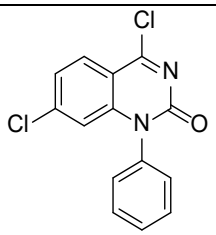
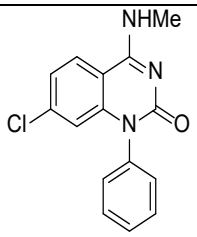
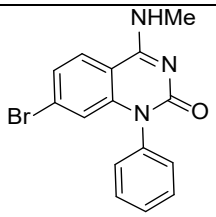
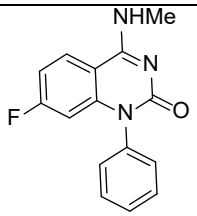
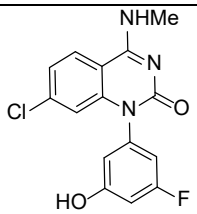
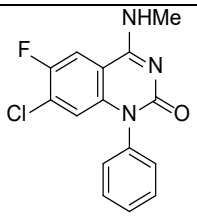
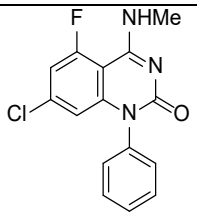
"Inhibir", "reducir," o cualquier variación de dichos términos en relación a MAT2A, incluye cualquier reducción medible o la inhibición total para obtener un resultado deseado. Por ejemplo, puede haber una reducción de aproximadamente, como mucho, o por lo menos, del 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, o más, o cualquier rango derivable de dichos porcentajes, de la actividad de MAT2A en comparación a su actividad normal.

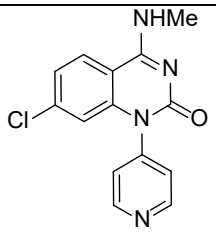
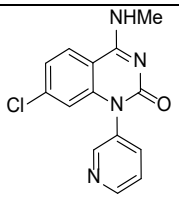
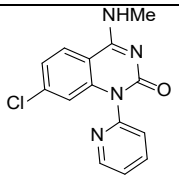
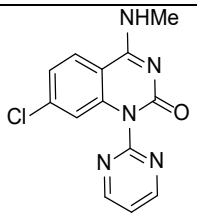
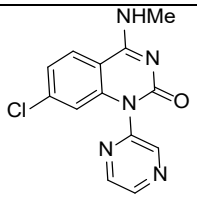
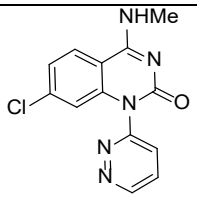
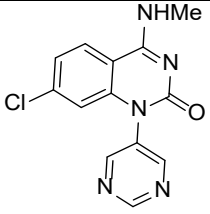
"Ureido" significa un radical –NHCONRR' donde R y R' considerados en forma independiente son hidrógeno o alquilo, tal como se define más arriba, por ejemplo, -NHCONHmetilo, -NHCON(CH_3)$_2$, y similares. "Tioureidoalquilo" significa un radical –(alquileno)-$NHSO_2NRR'$ donde R y R' considerados en forma independiente son hidrógeno o alquilo, tal como se define más arriba, por ejemplo, -etilen-$NHSO_2NH$metilo, -propilen-$NHSO_2NH_2$, y similares.

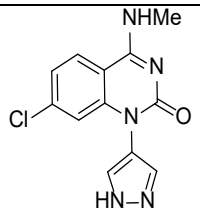
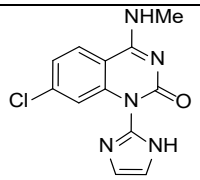
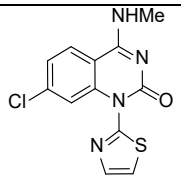
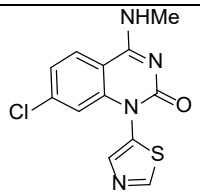
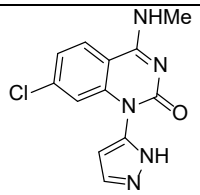
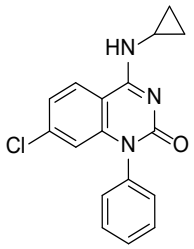
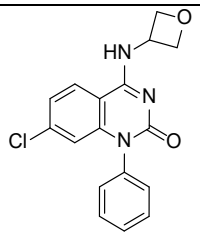
Algunos ejemplos representativos de los compuestos conforme a la Fórmula (I) se enumeran en la Tabla 1 a continuación:

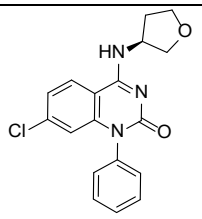
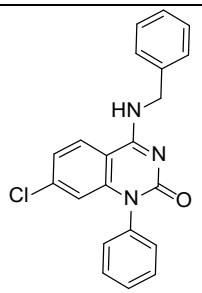
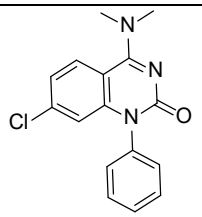
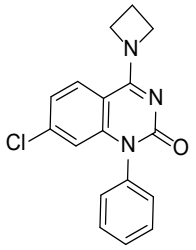
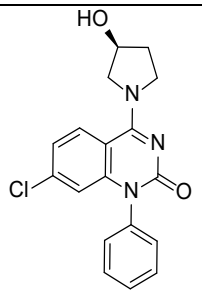
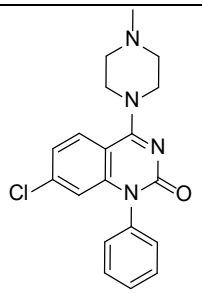
Tabla 1

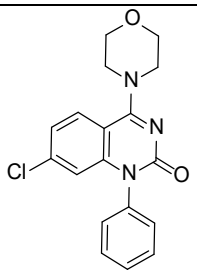
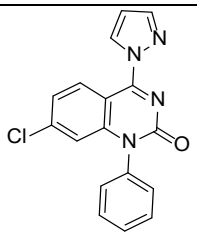
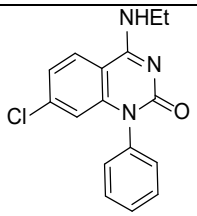
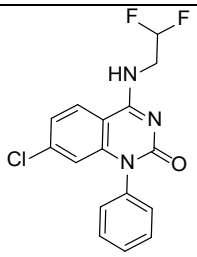
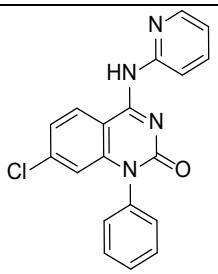
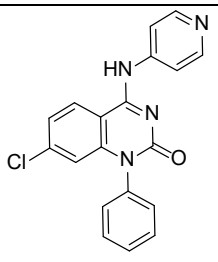
Cto. No.	**Estructura**	**Nombre**	**Esp. Masa**

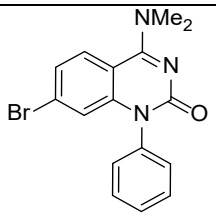
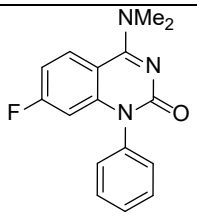
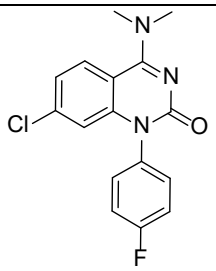
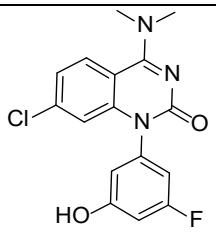
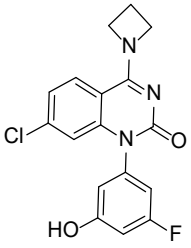
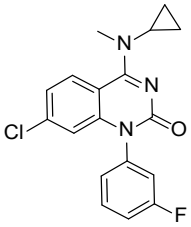
1		4,7-dicloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
2		7-cloro-4-(metilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
3		7-bromo-4-(metilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
4		7-fluoro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
5		7-Cloro-1-(5-fluoro-3-hidroxi-fenil)-4-(metilamino)-hidroquinazolin-2-ona	
6		7-cloro-6-fluoro-4-(metilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
7		7-cloro-5-fluoro-4-(metilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	

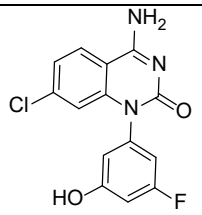
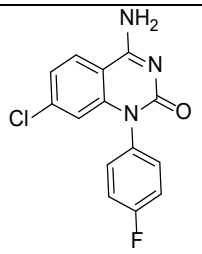
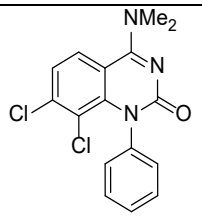
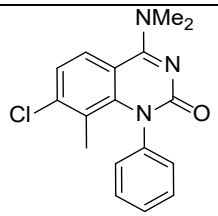
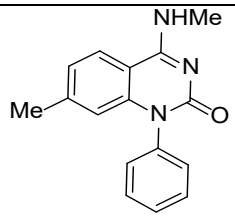
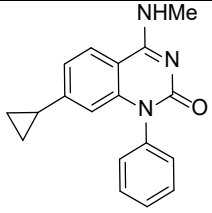
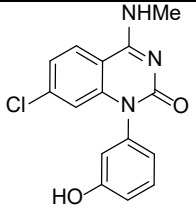
8		7-cloro-4-(metilamino)-1-(piridin-4-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
9		7-cloro-4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
10		7-cloro-4-(metilamino)-1-(piridin-2-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
11		7-cloro-4-(metilamino)-1-pirimidin-2-il-quinazolin-2(1H)-ona	
12		7-cloro-4-(metilamino)-1-(pirazin-2-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
13		7-cloro-4-(metilamino)-1-(piridazin-3-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
14		7-cloro-4-(metilamino)-1-(pirimidin-5-il)-quinazolin-2(1H)-ona	

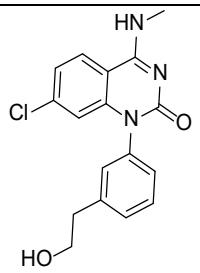
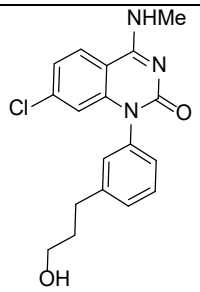
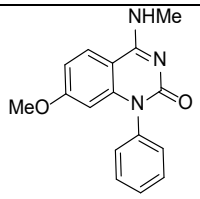
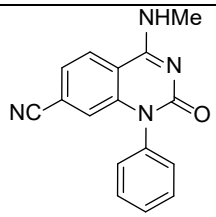
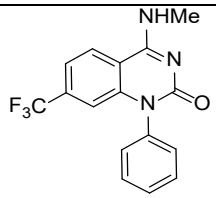
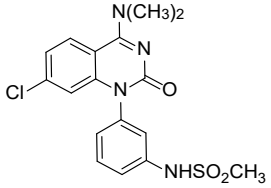
15		7-cloro-4-(metilamino)-1-(1H-pirazol-4-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
16		7-cloro-1-(1H-imidazol-2-il)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	
17		7-cloro-4-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
18		7-cloro-4-(metilamino)-1-(tiazol-5-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
19		7-cloro-4-(metilamino)-1-(1H-pirazol-5-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
20		7-cloro-4-(ciclopropilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
21		7-Cloro-4-(oxetan-3-ilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	

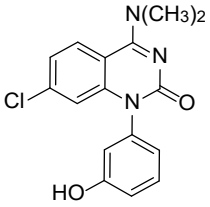
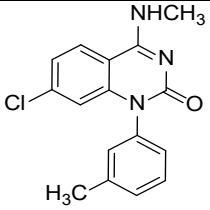
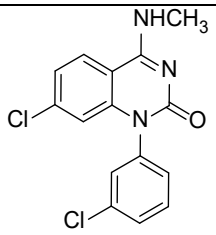
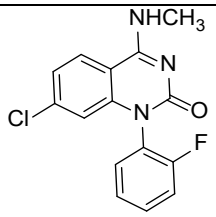
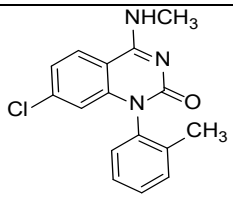
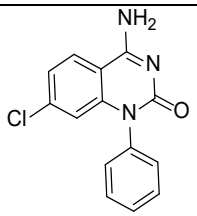
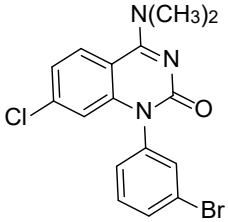
22		(S)-7-cloro-1-fenil-4-((tetrahidro-furan-3-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	
23		4-(bencilamino)-7-cloro-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
24		7-cloro-4-(dimetilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
25		4-(azetidin-1-il)-7-cloro-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
26		(S)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
27		7-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	

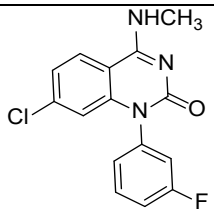
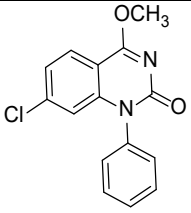
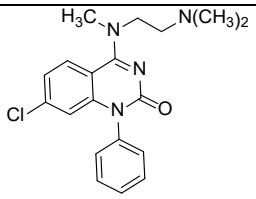
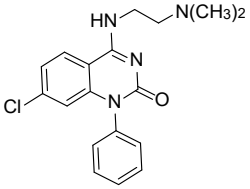
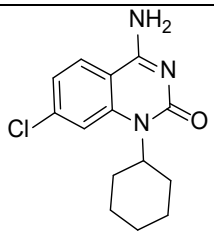
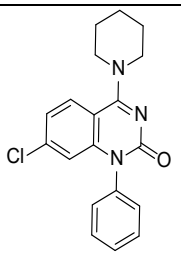
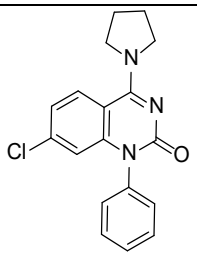
28		7-cloro-4-morfolino-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
29		7-cloro-1-fenil-4-(1H-pirazol-1-il)quinazolin-2(1H)-ona	
30		7-cloro-4-(etilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
31		7-cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
32		7-cloro-1-fenil-4-(piridin-2-il-amino)quinazolin-2(1H)-ona	
33		7-cloro-1-fenil-4-(piridin-4-il-amino)quinazolin-2(1H)-ona	

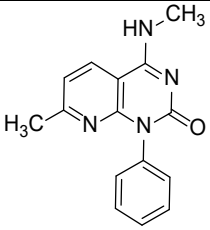
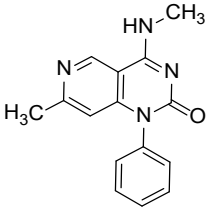
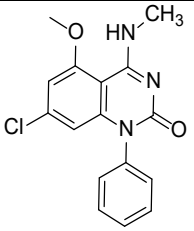
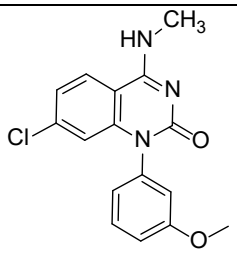
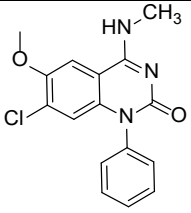
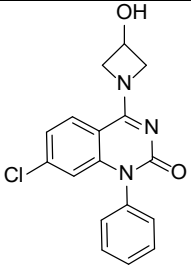
34		7-bromo-4-(dimetilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
35		4-(dimetilamino)-7-fluoro-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
36		4-(dimetilamino)-7-cloro-1-(4-fluorofenil)-hidroquinazolin-2-ona	
37		4-(dimetilamino)-7-cloro-1-(5-fluoro-3-hidroxifenil)hidro-quinazolin-2-ona	
38		4-azetidinil-7-cloro-1-(5-fluoro-3-hidroxi-fenil)hidroquinazolin-2-ona	
39		7-cloro-4-(ciclopropilmetilamino)-1-(3-fluorofenil)hidroquinazolin-2-ona	

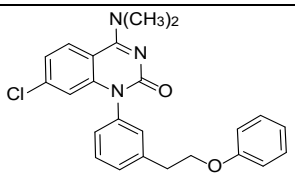
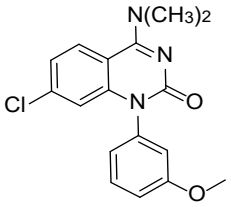
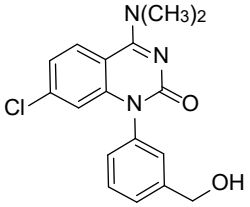
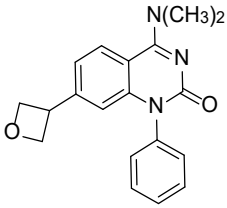
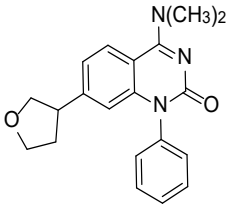
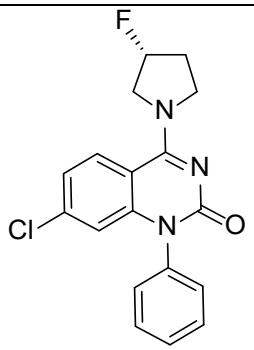
40		4-amino-7-cloro-1-(5-fluoro-3-hidroxifenil)-hidroquinazolin-2-ona	
41		4-amino-7-cloro-1-(4-fluorofenil)-hidro-quinazolin-2-ona	
42		7,8-dicloro-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
43		7-cloro-4-(dimetilamino)-8-metil-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
44		7-metil-4-(metilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
45		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
46		7-cloro-1-(3-hidroxifenil)-4-(metilamino)-hidroquinazolin-2-ona	

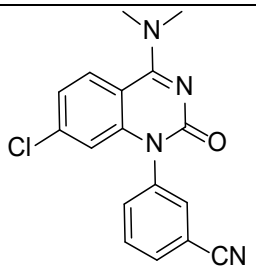
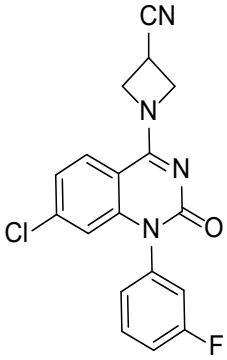
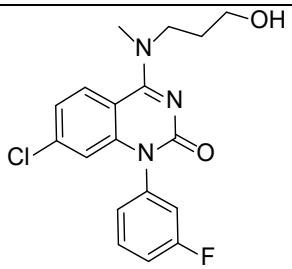
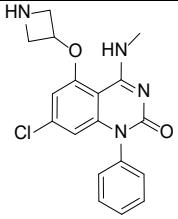
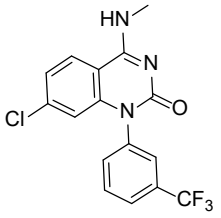
47		7-cloro-1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-4-(metilamino)-hidroquinazolin-2-ona	
48		7-cloro-1-[3-(3-hidroxipropil)-fenil]-4-(metilamino)hidro-quinazolin-2-ona	
49		7-metoxi-4-(metilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
50		4-(metilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-quinazolina-7-carbonitrilo	
51		4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluoro-metil)-quinazolin-2(1H)-ona	
52		N-(3-(7-cloro-4-(dimetilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)-metansulfonamida	

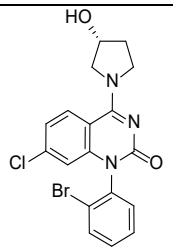
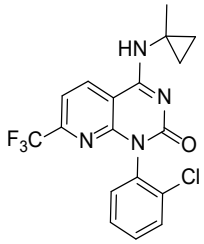
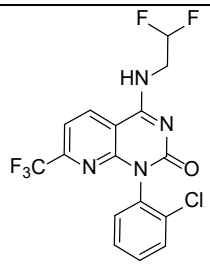
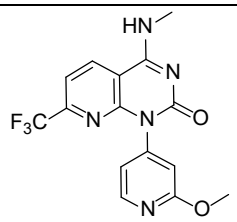
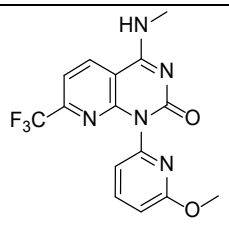
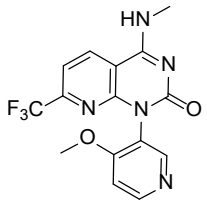
54		4-(dimetilamino)-7-cloro-1-(3-hidroxifenil)hidroquinazolin-2-ona	
55		7-Cloro-4-(metilamino)-1-(3-metilfenil)hidroquinazolin-2-ona	
56		7-Cloro-1-(3-clorofenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	
57		7-cloro-1-(2-fluorofenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	
58		7-Cloro-4-(metilamino)-1-(2-metilfenil)hidroquinazolin-2-ona	
59		4-amino-7-cloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
60		1-(3-bromofenil)-7-cloro-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona	

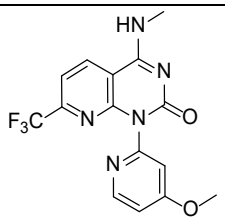
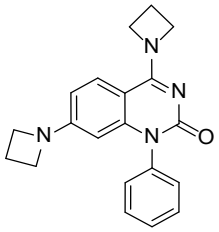
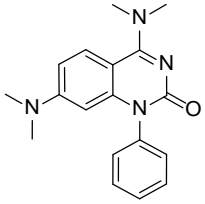
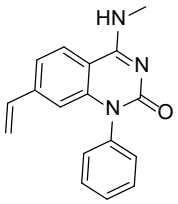
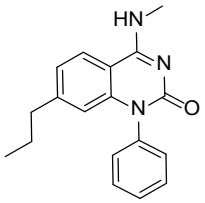
61		7-cloro-1-(3-fluorofenil)- 4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	
62		7-cloro-4-metoxi-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	
63		7-cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)-(metil)-amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
64		7-cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)-amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
65		4-amino-7-cloro-1-ciclohexil-quinazolin-2(1H)-ona	
66		7-cloro-1-fenil-4-(piperidin-1-il)-quinazolin-2(1H)-ona	
67		7-cloro-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)-quinazolin-2(1H)-ona	

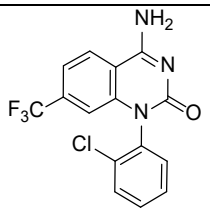
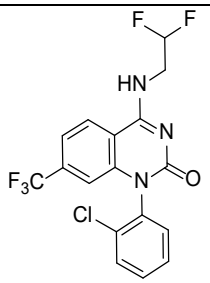
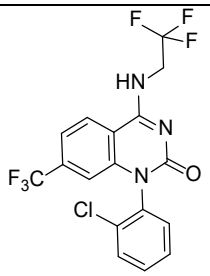
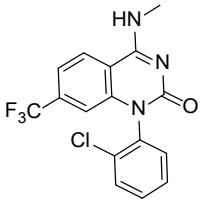
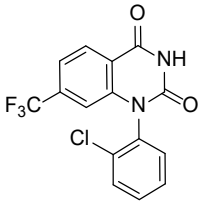
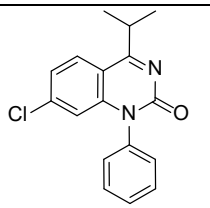
68		7-metil-4-(metilamino)-1-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	
69		7-metil-4-(metilamino)-1-fenil-pirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	
70		7-cloro-5-metoxi-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
71		7-cloro-1-(3-metoxifenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	
73		7-cloro-6-metoxi-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
74		7-cloro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	

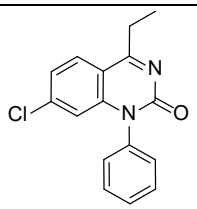
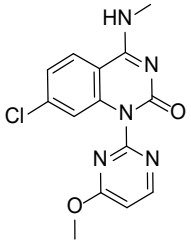
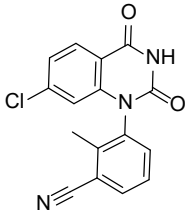
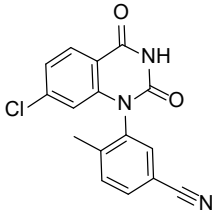
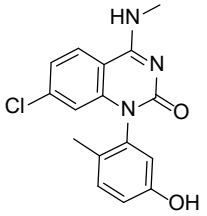
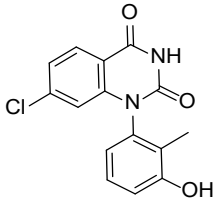
75		7-cloro-4-(dimetilamino)-1-(3-(2-fenoxietil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona	
76		4-(dimetilamino)-7-cloro-1-(3-metoxifenil)hidroquinazolin-2-ona	
77		4-(dimetilamino)-7-cloro-1-[3-(hidroximetil)fenil]hidroquinazolin-2-ona	
78		4-(dimetilamino)-7-(oxetan-3-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	
79		4-(dimetilamino)-1-fenil-7-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	
80		(R)-7-cloro-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	

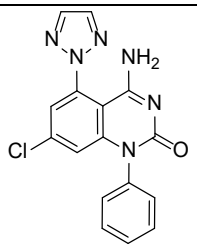
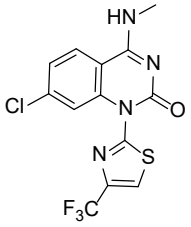
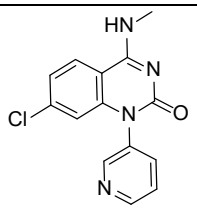
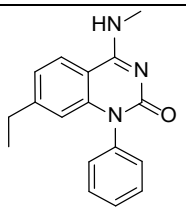
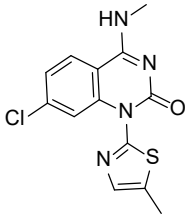
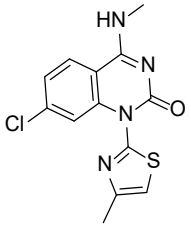
81		3-[4-(dimetilamino)-7-cloro-2-oxohidroquinazolinil]bencenecarbonitrilo	
82		1-(7-cloro-1-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)azetidina-3-carbonitrilo	
83		7-cloro-1-(3-fluorofenil)-4-((3-hidroxipropil)(metil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	
85		5-azetidin-3-iloxi-7-cloro-4-(metil-amino)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 357,1
86		7-cloro-4-(metilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 354,04

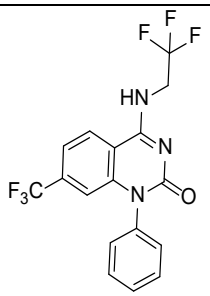
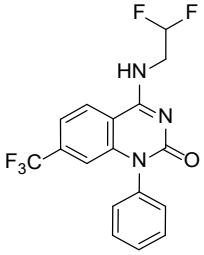
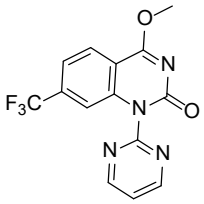
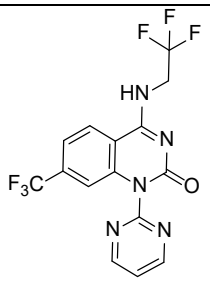
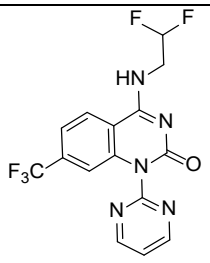
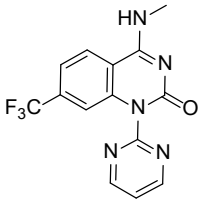
87		4-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(2-bromofenil)-7-clorohidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 420,04
88		1-(2-clorofenil)-4-((1-metilciclo-propil)amino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 395,05
89		1-(2-clorofenil)-4-[(2,2-difluoro-etil)amino]- 7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 405,1
90		1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 352,0
91		1-(6-metoxipiridin-2-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 352,0
92		1-(4-metoxipiridin-3-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 352,0

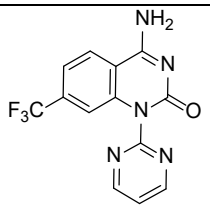
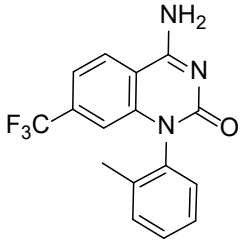
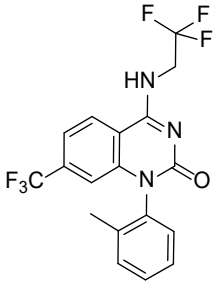
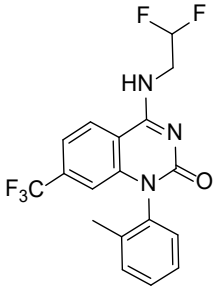
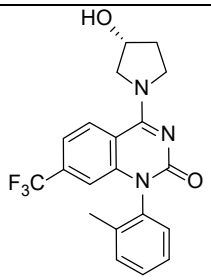
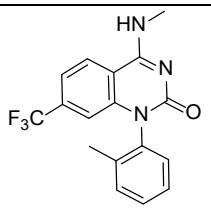
93		1-(4-metoxipiridin-2-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 352,0
94		4,7-di(azetidin-1-il)-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 333,2
94		4,7-bis(dimetilamino)-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 309,2
96		4-(metilamino)-1-fenil-7-vinilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 278,15
97		4-(metilamino)-1-fenil-7-propilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 294,2

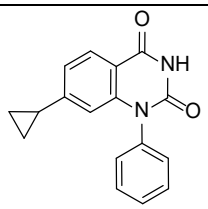
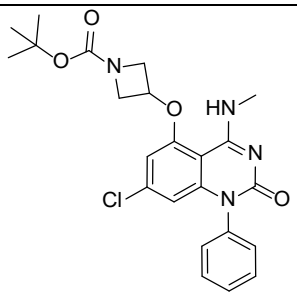
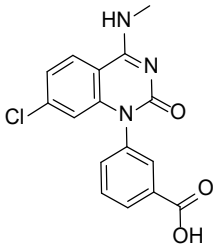
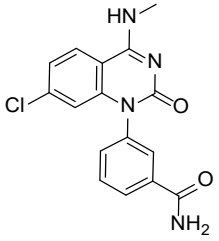
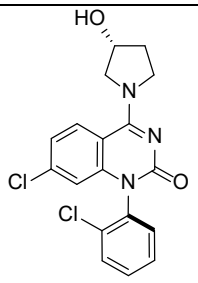
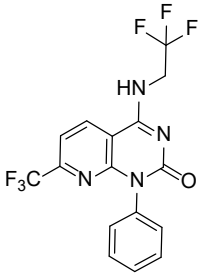
99		4-amino-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 340,0
100		1-(2-clorofenil)-4-[(2,2-difluoro-etil)amino]- 7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 404,0
101		1-(2-clorofenil)-4-[(2,2,2-trifluoro-etil)amino]-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 422,0
102		1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 354,1
103		1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 341,0
104		7-cloro-4-(metiletil)-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 299,19

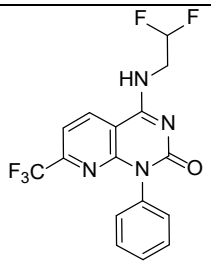
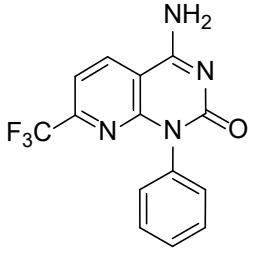
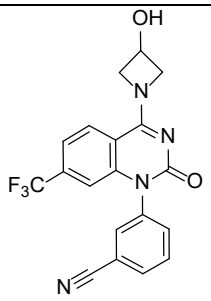
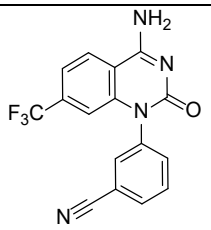
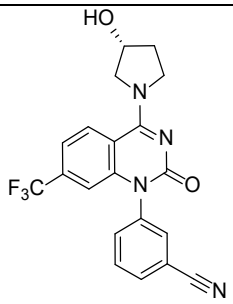
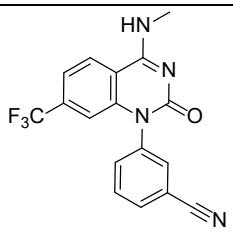
105		7-cloro-4-etil-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 285,21
106		7-cloro-1-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 318,12
107		3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-quinazolin-1(2H)-il)-2-metil-benzonitrilo	m/z [M+H]+ 310,13
108		3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-quinazolin-1(2H)-il)-4-metil-benzonitrilo	m/z [M+H]+ 310,06
109		7-cloro-1-(3-hidroxi-6-metilfenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 316,18
110		7-cloro-1-(3-hidroxi-2-metilfenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 303,13

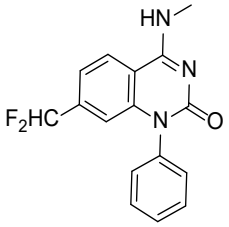
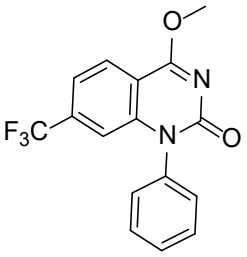
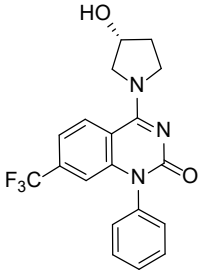
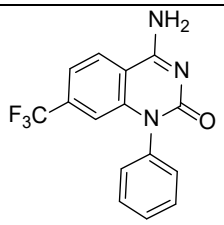
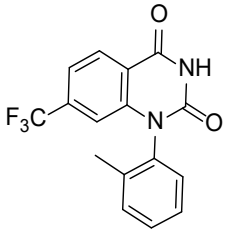
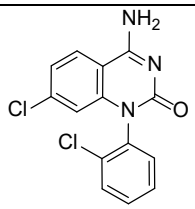
112		4-amino-7-cloro-1-fenil-5-(1,2,3-triazol-2-il)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 339,11
113		7-cloro-4-(metilamino)-1-[4-(trifluorometil)(1,3-tiazol-2-il)]hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 361,0
114		7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-piridil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 287,1
115		7-etil-4-(metilamino)-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 280,1
116		7-cloro-1-(5-metil(1,3-tiazol-2-il))-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 307,0
117		7-cloro-1-(4-metil(1,3-tiazol-2-il))-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 307,0

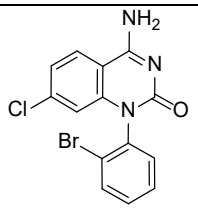
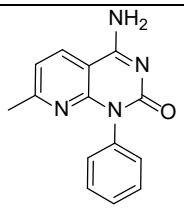
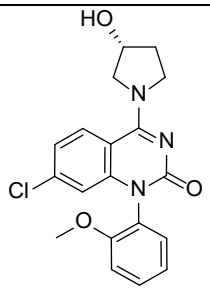
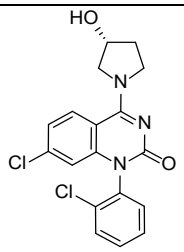
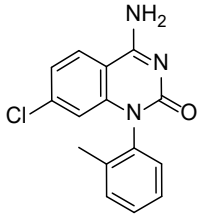
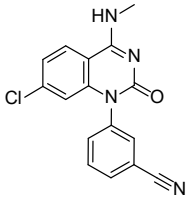
118		1-fenil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 388,0
119		4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-fenil-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 370,0
120		4-metoxi-1-pirimidin-2-il-7-(trifluoro-metil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 323,0
121		1-pirimidin-2-il-4-[(2,2,2-trifluoro-etil)amino]-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 390,0
122		4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-pirimidin-2-il-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 372,0
123		4-(metilamino)-1-pirimidin-2-il-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 322,0

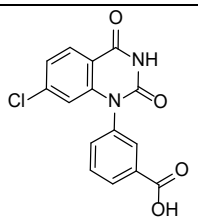
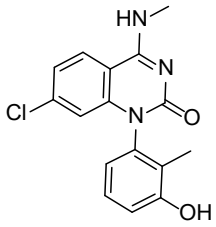
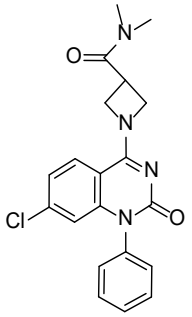
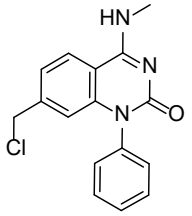
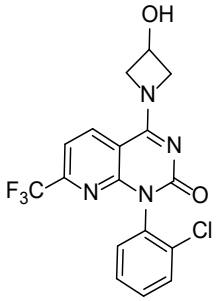
124		4-amino-1-pirimidin-2-il-7-(trifluoro-metil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 308,0
125		4-amino-1-(2-metilfenil)-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 320,0
126		1-(2-metilfenil)-4-[(2,2,2-trifluoro-etil)amino]-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 402,0
127		4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(2-metilfenil)-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 384,0
128		4-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(2-metilfenil)-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 390,0
129		4-(metilamino)-1-(2-metilfenil)-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 334,0

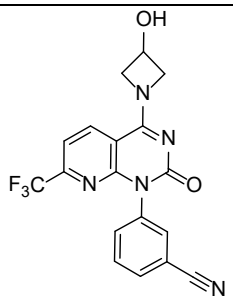
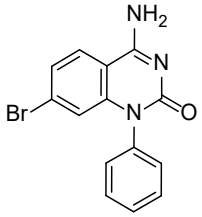
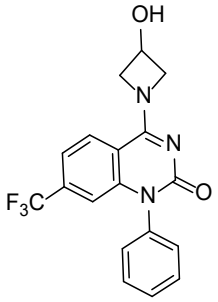
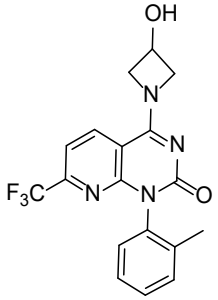
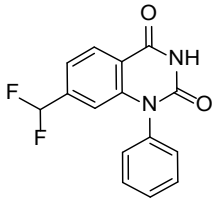
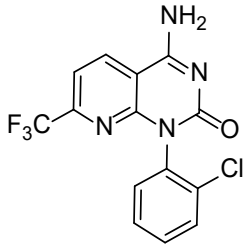
130		7-ciclopropil-1-fenil-1,3-dihidro-quinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 279,21
132		3-[7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-1-fenilhidroquinazolin-5-il-oxi]azetidinacarboxilato de *ter*-butilo	m/z [M+H]+ 457,13
133		3-[7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-hidroquinazolin-1-il]benzoico ácido	m/z [M+H]+ 330,11
134		3-[7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-hidroquinazolin-1-il]benzamida	m/z [M+H]+ 329,11
135		4-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7-cloro-1-(2-clorofenil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 376,10
136		1-fenil-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 389,0

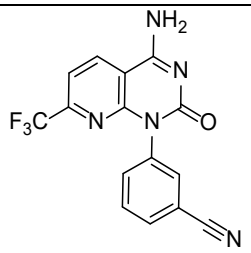
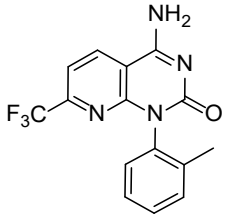
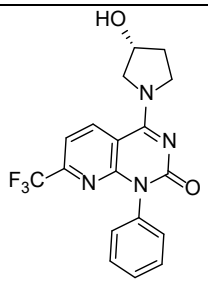
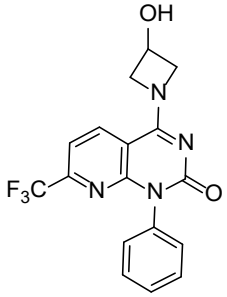
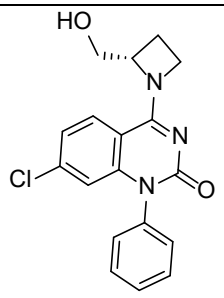
137		4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 371,0
138		4-amino-1-fenil-7-(trifluorometil)-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-2-ona	m/z [M+H]+ 307,0
139		3-[4-(3-hidroxiazetidinil)-2-oxo-7-(trifluorometil)hidroquinazolinil]-bencenecarbonitrilo	m/z [M+H]+ 387,0
140		3-[4-amino-2-oxo-7-(trifluorometil)-hidroquinazolinil]bencenecarbonitrilo	m/z [M+H]+ 331,0
141		3-[4-((3R)-3-hidroxipirrolidinil)-2-oxo-7-(trifluorometil)hidro-quinazolinil]-bencenecarbonitrilo	m/z [M+H]+ 401,1
142		3-[4-(metilamino)-2-oxo-7-(trifluoro-metil)hidroquinazolinil]bencene-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 345,1

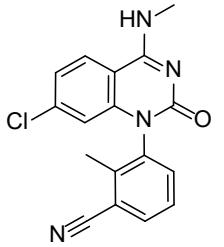
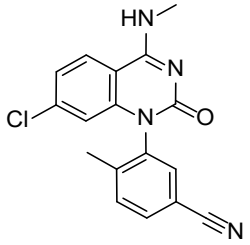
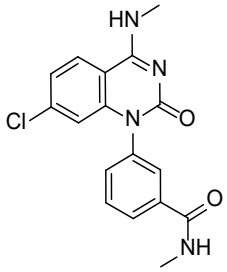
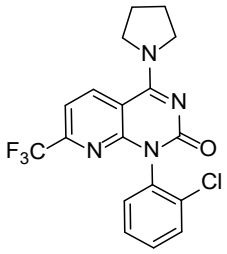
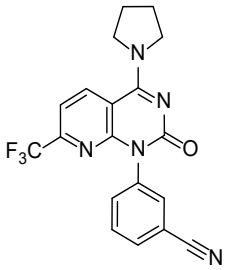
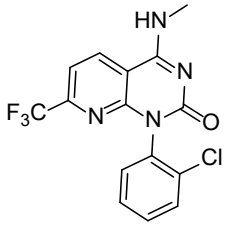
143		7-(difluorometil)-4-(metilamino)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 302,0
144		4-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 321,0
145		4-((3R)-3-hidroxipirrolidinil)-1-fenil-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 376,0
146		4-amino-1-fenil-7-(trifluorometil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 306,0
147		1-(2-metilfenil)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 321,0
148		4-amino-7-cloro-1-(2-clorofenil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 307,06

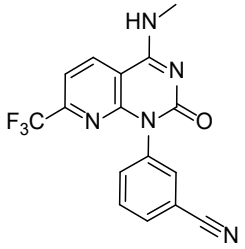
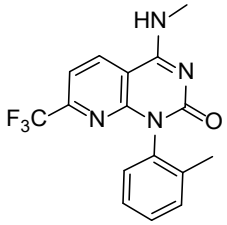
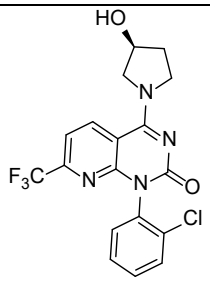
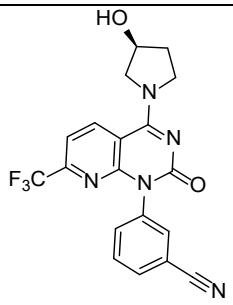
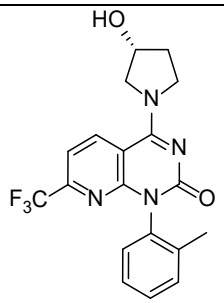
149		4-amino-1-(2-bromofenil)-7-cloro-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 349,98
150		4-amino-7-metil-1-fenilhidro-piridino[2,3-d]pirimidin-2-ona	m/z [M+H]+ 353,24
151		4-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7-cloro-1-(2-metoxifenil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 372,10
153		4-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7-cloro-1-(2-clorofenil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 376,04
154		4-amino-7-cloro-1-(2-metilfenil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 386,0
155		3-[7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-hidroquinazolinil]bencenecarbonitrilo	m/z [M+H]+ 311,12

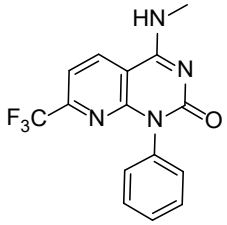
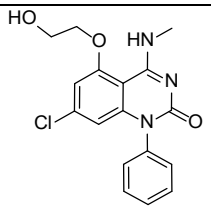
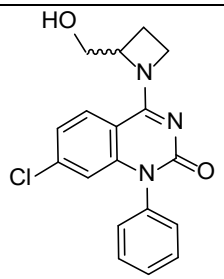
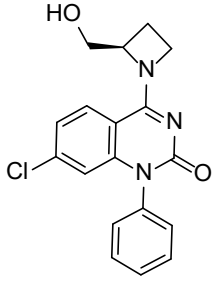
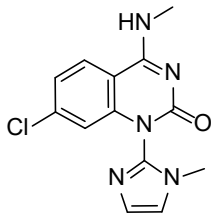
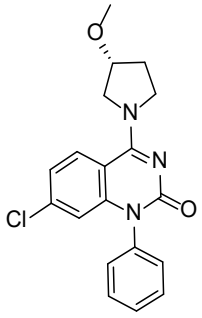
156		ácido 3-(7-cloro-4-hidroxi-2-oxohidro-quinazolinil)benzoico	m/z [M+H]+ 317,06
157		7-cloro-1-(3-hidroxi-2-metilfenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 316,12
159		[1-(7-cloro-2-oxo-1-fenilhidro-quinazolin-4-il)azetidin-3-il]-N,N-dimetilcarboxamida	m/z [M+H]+ 383,1
160		7-(clorometil)-4-(metilamino)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 300,0
161		1-(2-clorofenil)-4-(3-hidroxi-azetidinil)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 397,1

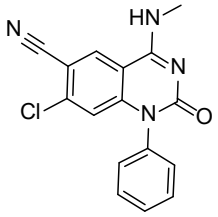
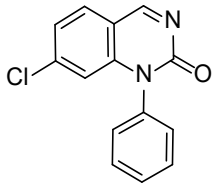
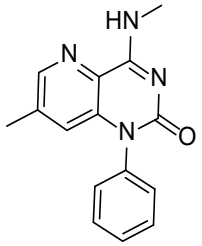
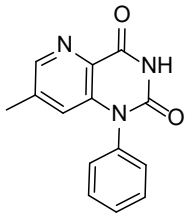
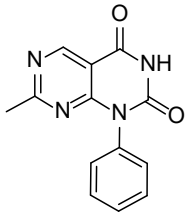
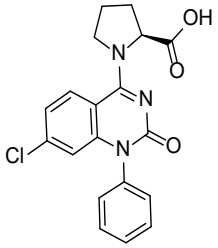
162		3-(4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-2-oxo-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo	m/z [M+H]+ 388,1
163		4-amino-7-bromo-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 316,0
164		4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 362,0
165		4-(3-hidroxiazetidinil)-1-(2-metil-fenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 377,24
166		7-(difluorometil)-1-fenil-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 289,0
167		4-amino-1-(2-clorofenil)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 341,10

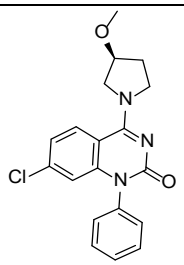
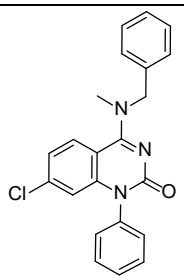
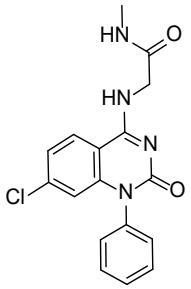
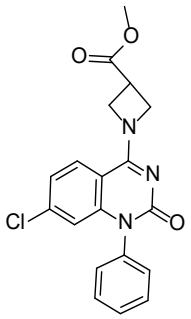
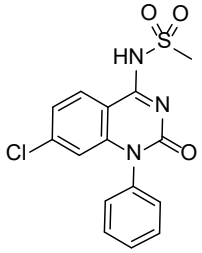
168		3-(4-amino-2-oxo-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-benzonitrilo	m/z [M+H]+ 332,10
169		4-amino-1-(2-metilfenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 321,1
170		(R)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 377,15
171		4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 363,0
172		(S)-7-cloro-4-(2-(hidroximetil)-azetidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 342,1

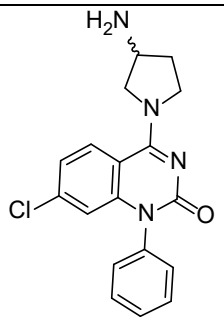
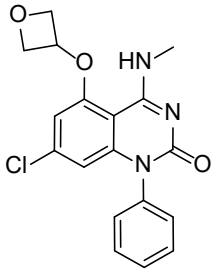
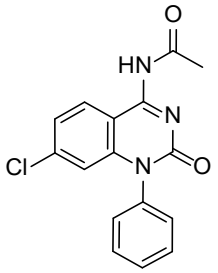
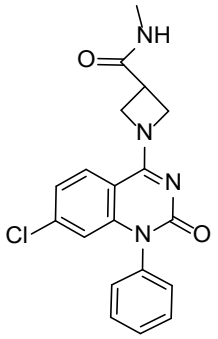
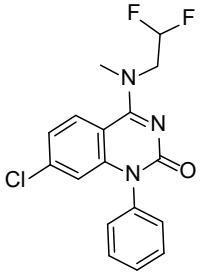
173		3-[7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-hidroquinazolinil]-2-metilbencene-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 325,11
174		3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-quinazolin-1(2H)-il)-2-metil-benzonitrilo	m/z [M+H]+ 325,11
175		3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-quinazolin-1(2H)-il)benzamida	m/z [M+H]+ 343,1
176		1-(2-clorofenil)-4-(pirrolidin-1-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 395,10
177		3-(2-oxo-4-(pirrolidin-1-il)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo	m/z [M+H]+ 385,15
178		1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 355,10

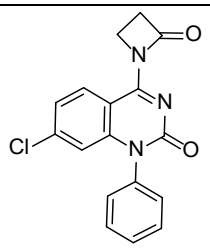
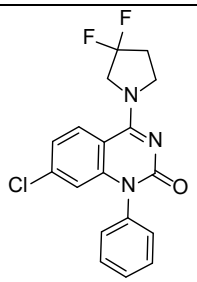
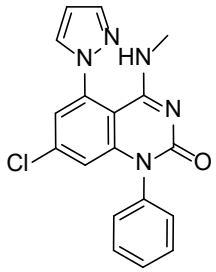
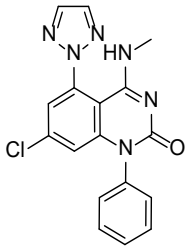
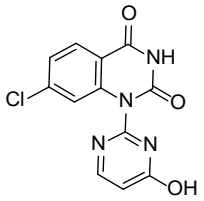
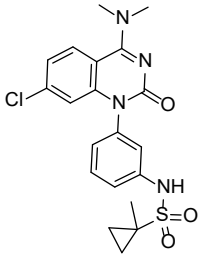
179		3-[4-(metilamino)-2-oxo-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo	m/z [M+H]+ 346,1
180		4-(metilamino)-1-(2-metilfenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 335,10
181		(S)-1-(2-clorofenil)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 411,10
182		(S)-3-(4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxo-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo	m/z [M+H]+ 402,1
183		(R)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 391,2

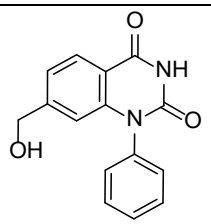
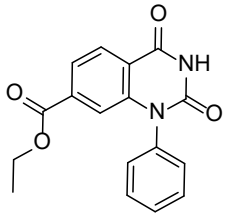
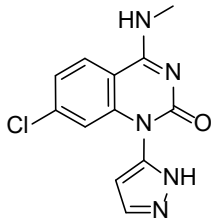
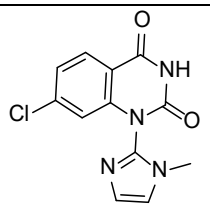
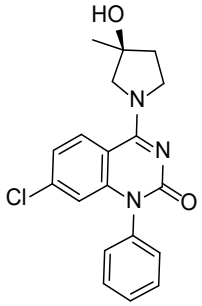
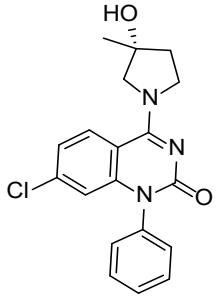
184		4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 321,1
185		7-cloro-5-(2-hidroxietoxi)-4-(metilamino)-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 346,17
186		7-cloro-4-[2-(hidroximetil)azetidin-1-il]-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 342,17
187		(R)-7-cloro-4-(2-(hidroximetil)-azetidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 342,17
188		7-cloro-4-(metilamino)-1-(1-metil-imidazol-2-il)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 290,0
189		(R)-7-cloro-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 356,24

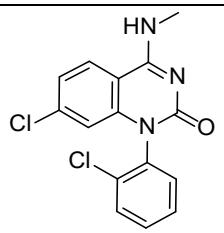
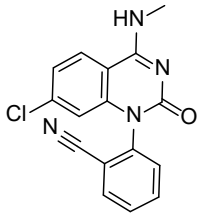
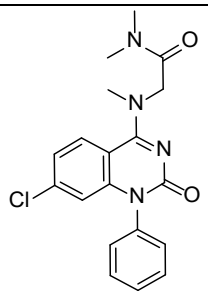
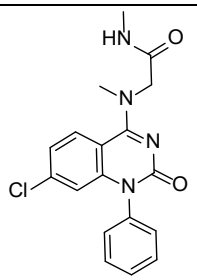
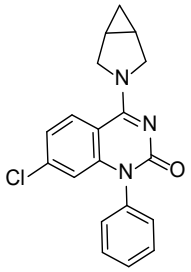
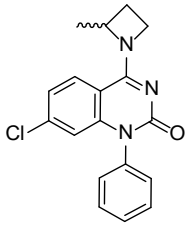
190		7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-1-fenilhidroquinazolina-6-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 311,18
191		7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 257,26
192		7-metil-4-(metilamino)-1-fenil-pirido[3,2-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 267,29
193		7-metil-1-fenilpirido[3,2-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 254,24
194		7-metil-1-fenilpirimido[4,5-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 254,26
195		ácido (2S)-1-(7-cloro-2-oxo-1-fenilhidro-quinazolin-4-il)pirrolidina-2-carboxilico	m/z [M+H]+ 370,12

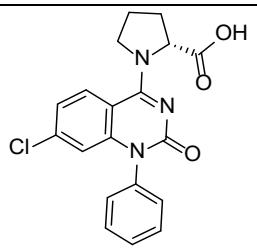
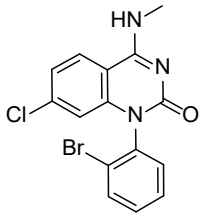
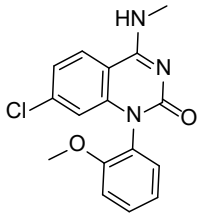
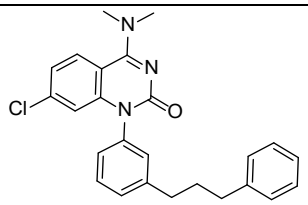
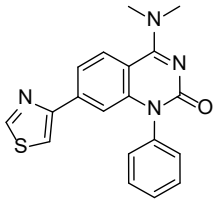
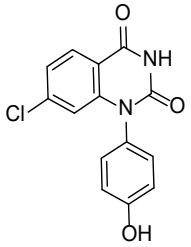
196		(S)-7-cloro-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 356,24
197		7-cloro-4-[metilbencilamino]-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 376,24
188		2-((7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)(metil)amino)-N-metilacetamida	m/z [M+H]+ 343,10
199		1-(7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)azetidina-3-carboxilato de metilo	m/z [M+H]+ 370,10
200		N-(7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)metansulfonamida	m/z [M+H]+ 350,04

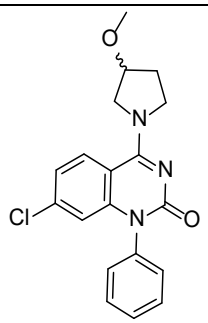
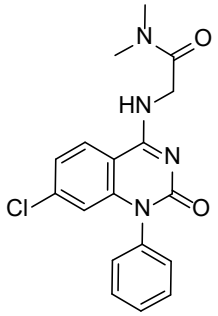
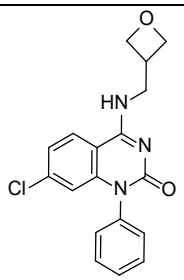
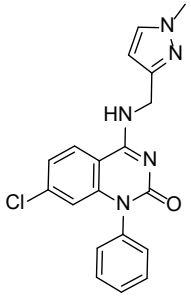
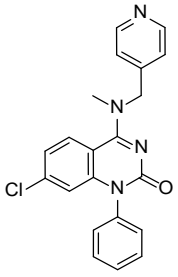
201		4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-cloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 341,11
202		7-cloro-4-(metilamino)-5-oxetan-3-iloxi-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 358,10
203		N-(7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)acetamida	m/z [M+H]+ 314,12
204		1-(7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-N-metil-azetidina-3-carboxamida	m/z [M+H]+ 369,22
205		4-[(2,2-difluoroetil)metilamino]-7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 350,10

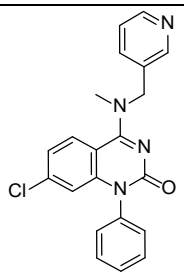
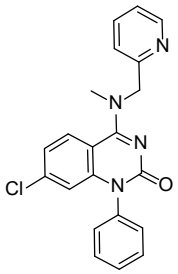
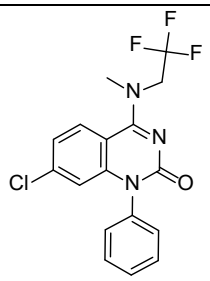
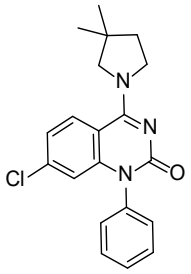
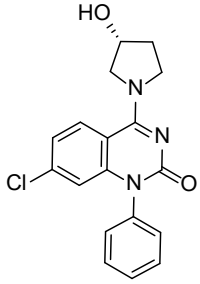
206		7-cloro-4-(2-oxoazetidin-1-il)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 326,17
207		4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 328,17
208		7-cloro-4-(metilamino)-1-fenil-5-(1H-pirazol-1-il)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 352,18
209		7-cloro-4-(metilamino)-1-fenil-5-(1,2,3-triazol-2-il)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 353,1
210		7-cloro-1-(4-hidroxipirimidin-2-il)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 291,0
211		4-(dimetilamino)-7-cloro-1-(3-{[(metilciclopropil)sulfonil]amino}fenil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 433,1

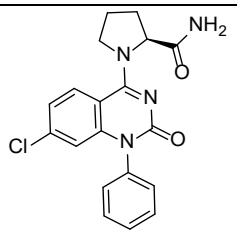
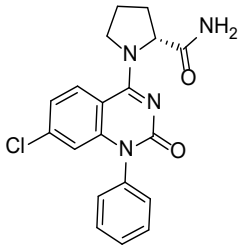
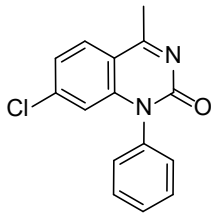
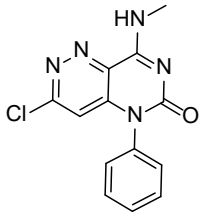
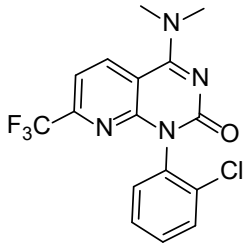
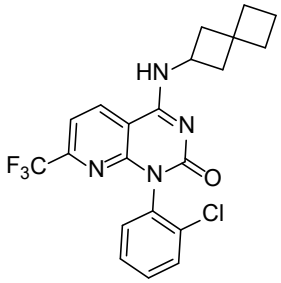
212		7-(hidroximetil)-1-fenil-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 269,0
213		2,4-dioxo-1-fenil-1,3-dihidro-quinazolina-7-carboxilato de etilo	m/z [M+H]+ 311,0
214		7-cloro-4-(metilamino)-1-pirazol-5-ilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 276,1
215		7-cloro-1-(1-metilimidazol-2-il)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 277,1
216		4-((3S)-3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 256,12
217		4-((3R)-3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 256,12

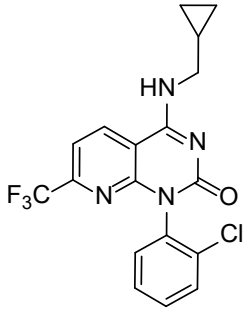
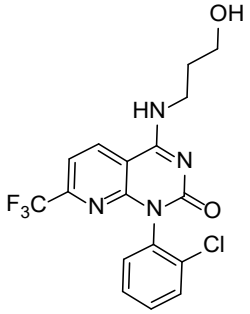
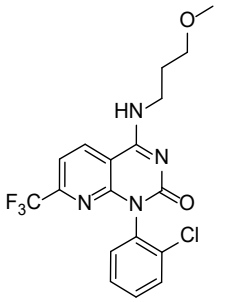
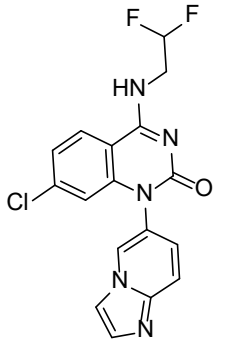
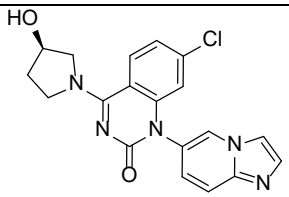
218		7-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 320,0
219		2-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-quinazolin-1(2H)-il)benzonitrilo	m/z [M+H]+ 311,0
220		2-((7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida	m/z [M+H]+ 371,18
221		2-((7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)(metil)amino)-,N-metilacetamida	m/z [M+H]+ 357,12
222		4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 338,13
223		7-cloro-4-(2-metilazetidin-1-il)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 326,13

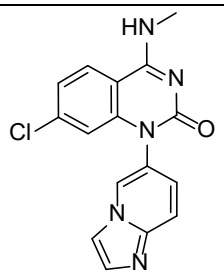
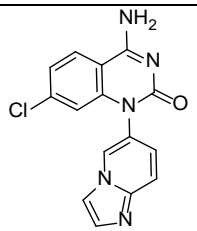
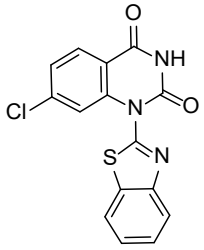
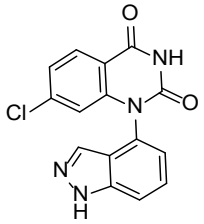
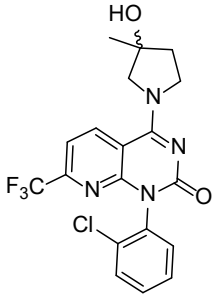
224		ácido (2R)-1-(7-cloro-2-oxo-1-fenilhidro-quinazolin-4-il)pirrolidina-2-carboxilico	m/z [M+H]+ 370,12
225		1-(2-bromofenil)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 364,0
226		**7**-cloro-1-(2-metoxifenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 316,0
227		4-(dimetilamino)-7-cloro-1-[3-(3-fenilpropil)fenil]hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 418,2
228		4-(dimetilamino)-1-fenil-7-(1,3-tiazol-4-il)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 349,0
229		7-cloro-1-(4-hidroxifenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 289,1

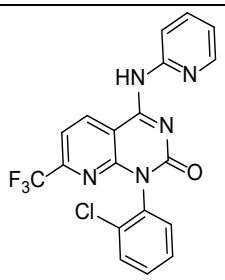
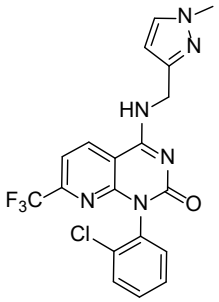
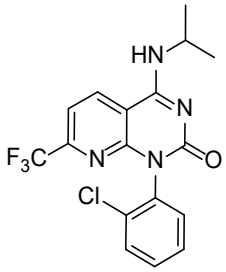
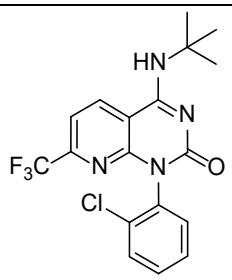
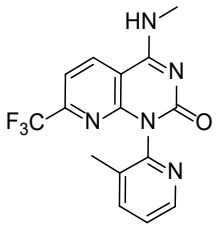
230		7-cloro-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 356,12
231		2-[(7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino]-N,N-dimetilacetamida	m/z [M+H]+ 357,12
232		7-cloro-4-[(oxetan-3-ilmetil)amino]-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 342,23
233		7-cloro-4-{[(1-metilpirazol-3-il)-metil]amino}-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 366,24
234		7-cloro-4-[metil(piridin-4-ilmetil)-amino]-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 377,1

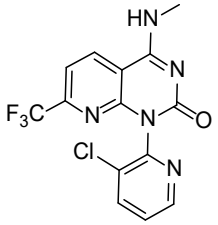
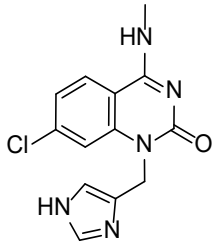
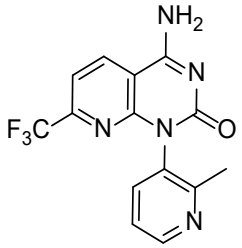
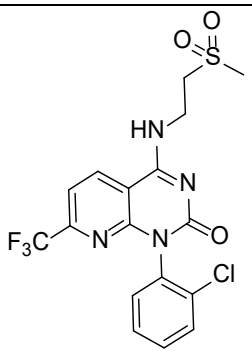
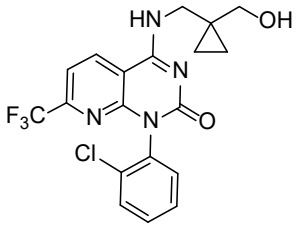
235		7-cloro-4-[metil(piridin-3-ilmetil)-amino]-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 377,24
236		7-cloro-4-[metil(piridin-2-ilmetil)-amino]-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 377,12
237		7-cloro-4-[metil(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 368,18
238		4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 354,12
239		4-((3R)-3-hidroxipirrolidinil)-7-cloro-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 342,19
240		(2S)-1-(7-cloro-2-oxo-1-fenilhidro-quinazolin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	m/z [M+H]+ 369,18

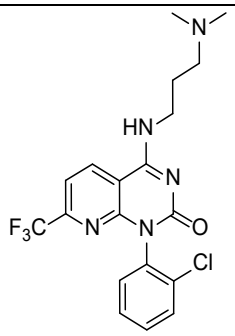
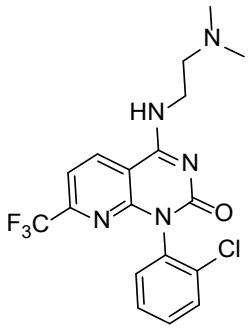
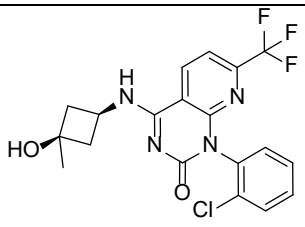
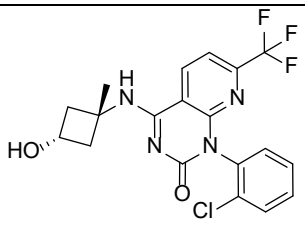
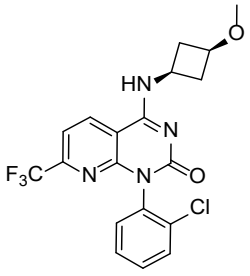
			
241		(2R)-1-(7-cloro-2-oxo-1-fenilhidro-quinazolin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	m/z [M+H]+ 369,19
242		7-cloro-4-metil-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 271,1
243		3-cloro-8-(metilamino)-5-fenil-5-hidropirimidino[5,4-c]piridazin-6-ona	m/z [M+H]+ 288,16
244		1-(2-clorofenil)-4-(dimetilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 369,05
245		1-(2-clorofenil)-4-(spiro[3.3]heptan-2-ilamino)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 435,10

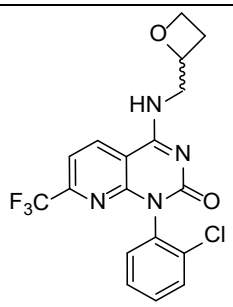
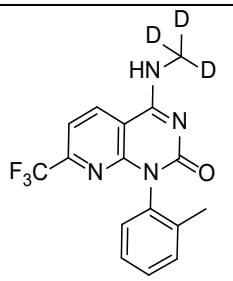
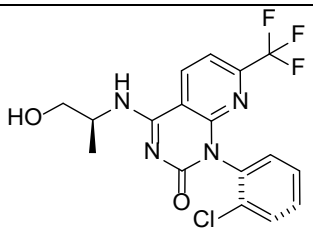
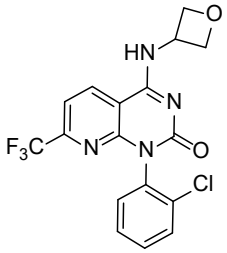
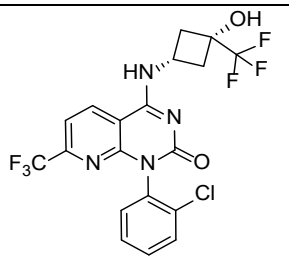
246		1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropil-metil)amino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 395,05
247		1-(2-clorofenil)-4-[(3-hidroxi-propil)amino]-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,05
248		1-(2-clorofenil)-4-[(3-metoxi-propil)amino]-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 413,10
249		4-[(2,2-difluoroetil)amino]-7-cloro-1-(4-hidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 376,0
250		4-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-7-cloro-1-(4-hidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 382,00

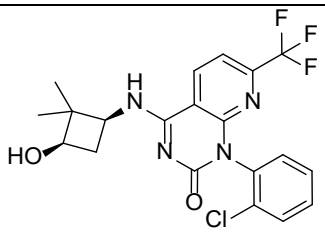
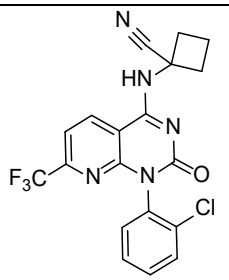
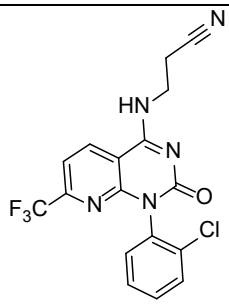
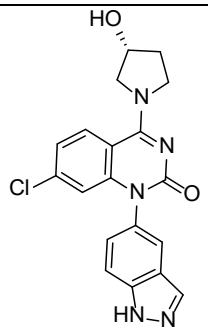
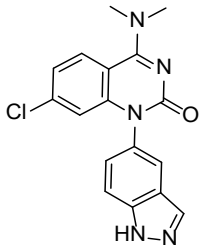
251		7-cloro-1-(4-hidroimidazo[1,2-a]-piridin-6-il)-4-(metilamino)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 326,00
252		4-amino-7-cloro-1-(4-hidroimidazo-[1,2-a]piridin-6-il)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 312,00
253		1-benzotiazol-2-il-7-cloro-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 330,0
254		1-(1H-indazol-4-il)-7-cloro-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 313,0
255		1-(2-clorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-7-(trifluoro-metil)hidropiridino-[2,3-d]pirimidin-2-ona	m/z [M+H]+ 425,37

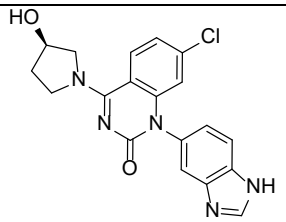
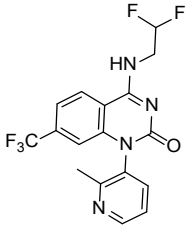
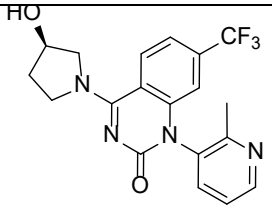
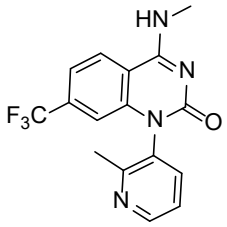
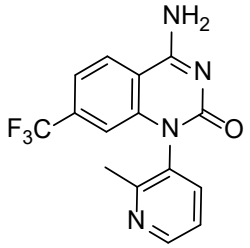
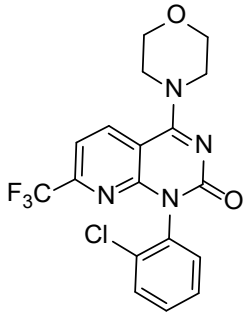
256		1-(2-clorofenil)-4-(2-piridilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 418,35
257		1-(2-clorofenil)-4-{[(1-metil-pirazol-3-il)metil]amino}-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 435,35
258		1-(2-clorofenil)-4-[(metiletil)-amino]-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 383,34
259		4-[(ter-butil)amino]-1-(2-cloro-fenil)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 397,39
260		1-(3-metil(2-piridil))-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 336,37

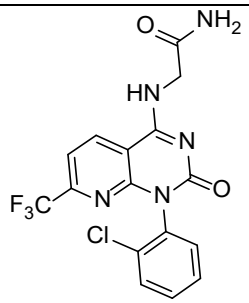
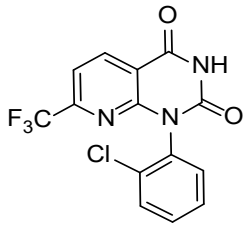
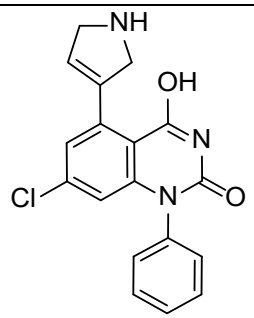
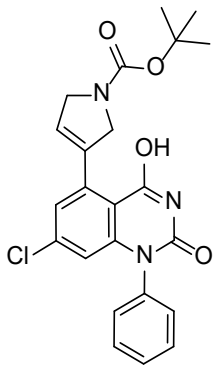
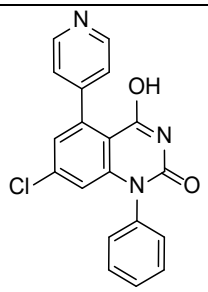
261		1-(3-cloro(2-piridil))-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 356,36
262		7-cloro-1-(imidazol-4-ilmetil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 290,36
263		4-amino-1-(2-metil(3-piridil))-7-(trifluorometil pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 322,10
264		1-(2-clorofenil)-4-{[2-(metil-sulfonil)etil]amino}-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 447,00
265		1-(2-clorofenil)-4-(((1-(hidroxi-metil)ciclopropil)metil)amino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 425,00

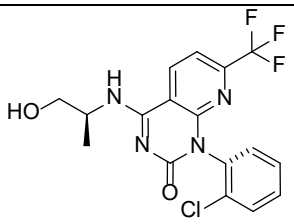
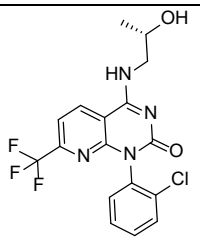
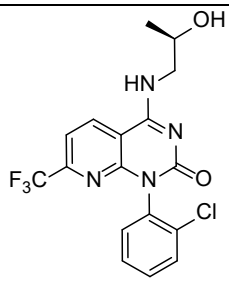
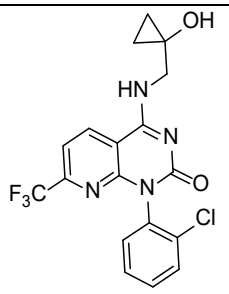
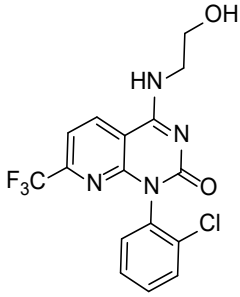
266		4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 426,00
267		4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 412,00
268		1-(2-clorofenil)-4-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 425,00
269		1-(2-clorofenil)-4-(((1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 425,00
270		1-(2-clorofenil)-4-(((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)amino)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 425,00

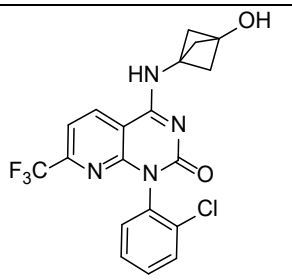
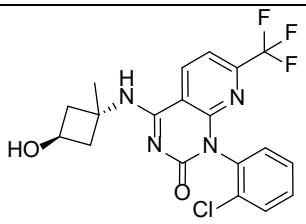
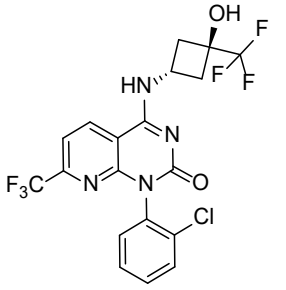
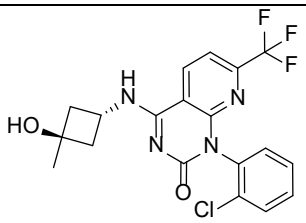
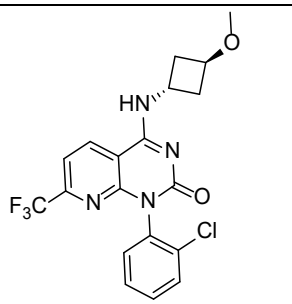
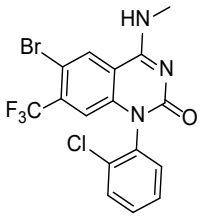
271		1-(2-clorofenil)-4-[(oxetan-2-ilmetil)amino]-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 411,00
272		4-((metil-d3)amino)-1-(2-metil-fenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 338,20
273		4-[((1S)-2-hidroxi-isopropil)amino]-(1Ra)-(2-clorofenil)-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,00
274		1-(2-clorofenil)-4-(oxetan-3-il-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 397,0
275		4-{[(cis)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)-ciclobutil]amino}-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 479,00

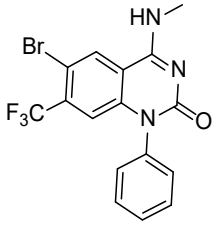
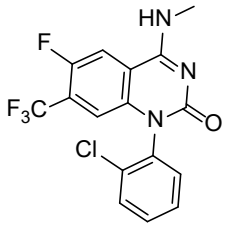
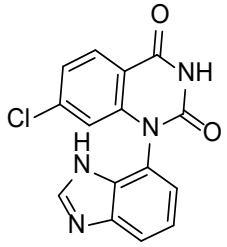
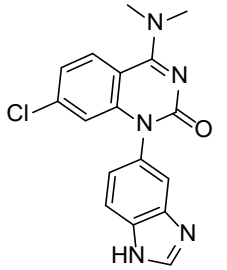
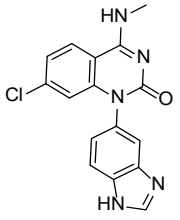
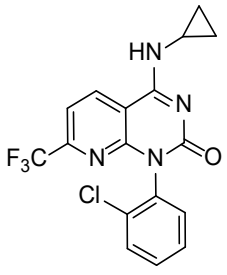
276		4-[((cis)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclo-butil)amino]-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)- pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 439,00
277		1-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutano-1-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 420,00
278		3-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluoro-metil)-1,2-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-propanonitrilo	m/z [M+H]+ 394,00
279		(R)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(1H-indazol-5-il)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 382,0
280		7-cloro-4-(dimetilamino)-1-(1H-indazol-5-il)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 340,0

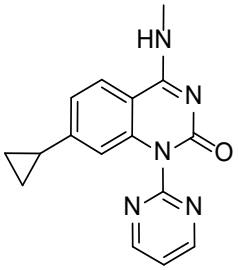
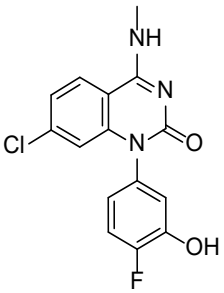
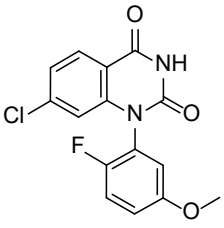
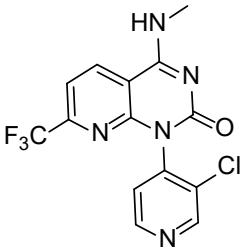
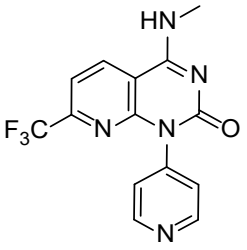
281		(R)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(1H-bencimidazol-5-il)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 382,0
282		4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 385,0
283		4-((3R)-3-hidroxipirrolidinil)-1-(2-metilpiridin-3-il))-7-(trifluorometil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 391,0
284		1-(2-metilpiridin-3-il))-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 335,0
285		4-amino-1-(2-metilpiridin-3-il))-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 321,0
286		1-(2-clorofenil)-4-morfolin-4-il-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 411,40

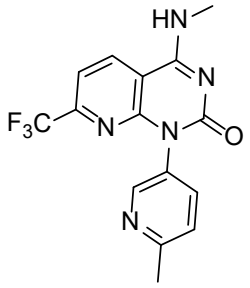
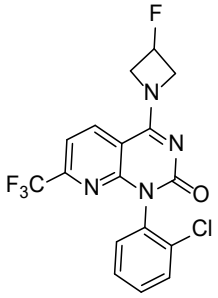
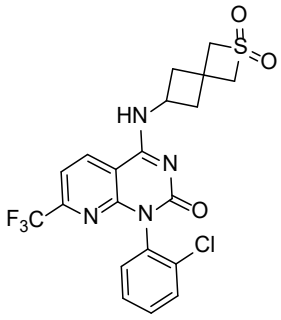
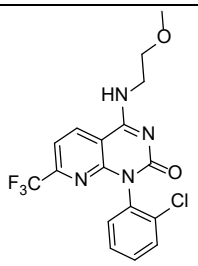
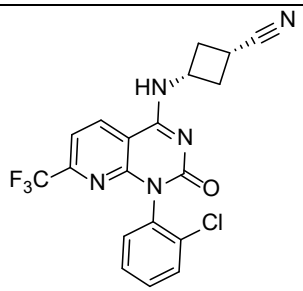
287		2-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)acetamida	m/z [M+H]+ 398,36
288		1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-7-(trifluorometil)hidropiridino[2,3-d]-pirimidin-2-ona	m/z [M+H]+ 342,31
289		7-cloro-5-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-hidroxi-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 340,37
290		3-(7-cloro-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrole-1-carboxilato de ter-butilo	m/z [M+H]+ 440,12
291		7-cloro-4-hidroxi-1-fenil-5-(piridin-4-il)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 350,09

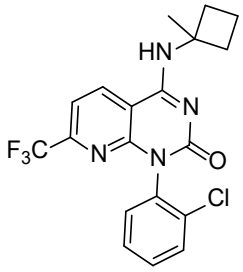
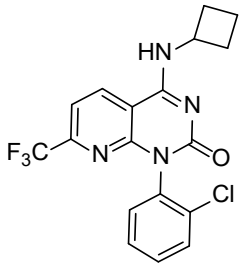
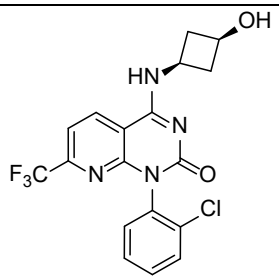
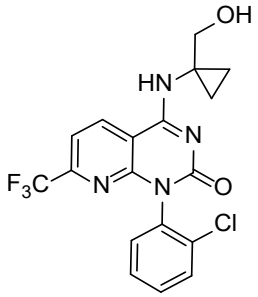
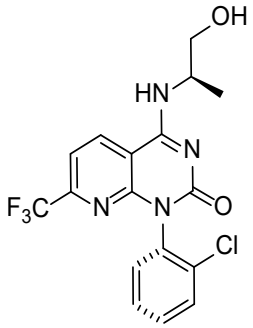
292		4-[((1S)-2-hidroxi-isopropil)amino]-(1Sa)-(2-clorofenil)-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,10
293		4-[((2S)-2-hidroxipropil)amino]-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,10
294		4-[((2R)-2-hidroxipropil)amino]-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,10
295		1-(2-clorofenil)-4-{[(hidroxiciclo-propil)metil]amino}-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 411,10
296		1-(2-clorofenil)-4-[(2-hidroxi-etil)amino]-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 385,10

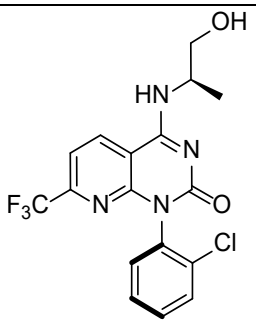
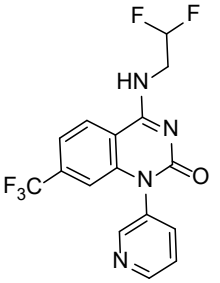
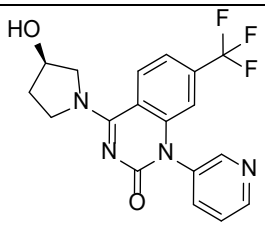
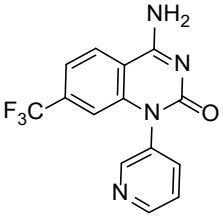
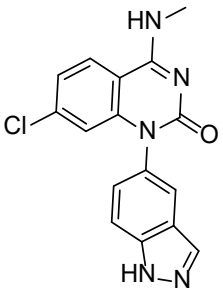
297		1-(2-clorofenil)-4-[(3-hidroxi-biciclo[1.1.1]pentil)amino]-7-(trifluoro-metil)- pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 423,10
298		4-[((trans)-3-hidroxi-1-metilciclo-butil)amino]-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)- pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 425,10
299		4-{[(trans)-3-hidroxi-3-(trifluoro-metil)ciclobutil]amino}-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 479,10
300		4-[((trans)-3-hidroxi-3-metilciclo-butil)amino]-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 425,10
301		4-[(trans)-3-metoxiciclobutil)amino]-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 425,10
302		6-bromo-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 432,0

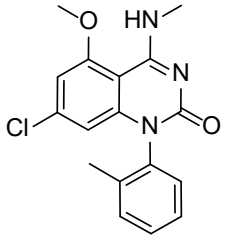
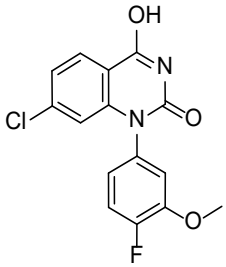
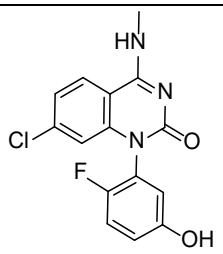
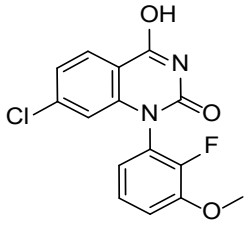
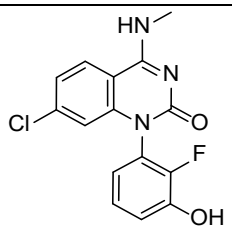
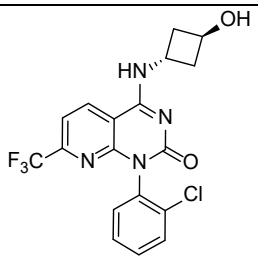
303		6-bromo-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 398,0
304		1-(2-clorofenil)-6-fluoro-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 372,0
305		1-bencimidazol-7-il-7-cloro-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 313,0
306		1-bencimidazol-5-il-4-(dimetilamino)-7-clorohidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 340,0
307		1-bencimidazol-5-il-7-cloro-4-(metil-amino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 326,0
308		1-(2-clorofenil)-4-(ciclopropil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 381,28

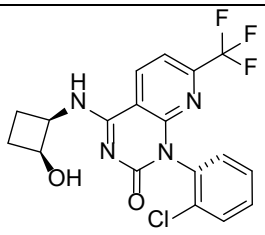
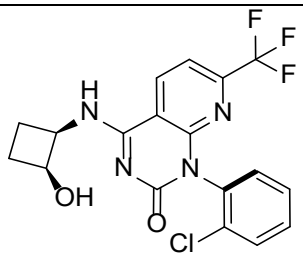
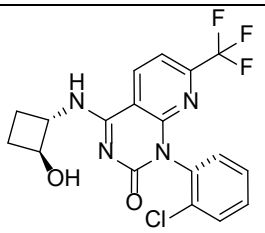
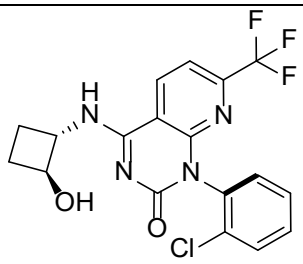
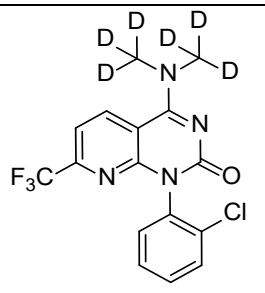
309		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-pirimidin-2-ilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 294,30
310		7-cloro-1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 320,34
311		7-cloro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 321,31
312		1-(3-cloro-piridin-4-il))-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 356,00
313		4-(metilamino)-1-(piridin-4-il))-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 322,00

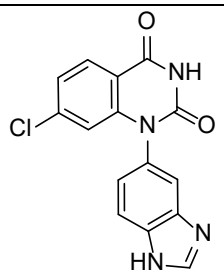
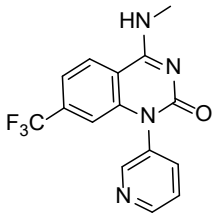
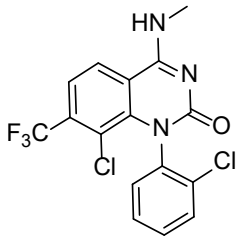
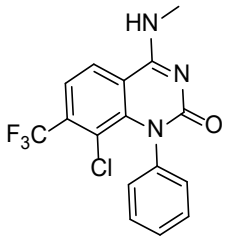
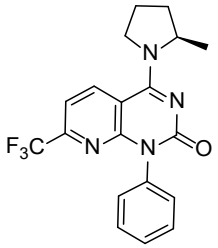
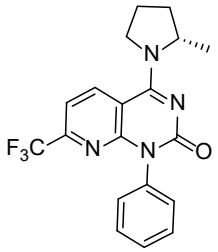
314		1-(6-metil-piridin-3-il))-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 336,0
315		1-(2-clorofenil)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,10
316		1-(2-clorofenil)-4-((2,2-dioxido-2-tiaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 485,10
317		1-(2-clorofenil)-4-[(2-metoxietil)-amino]-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,10
318		(1s,3s)-3-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutano-1-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 420,10

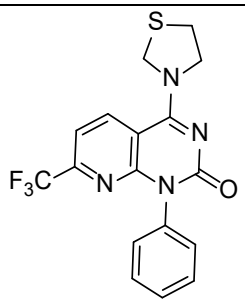
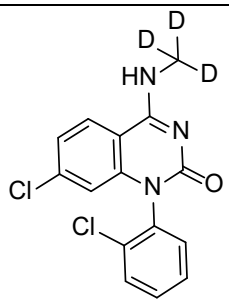
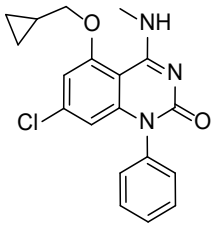
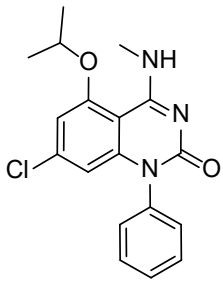
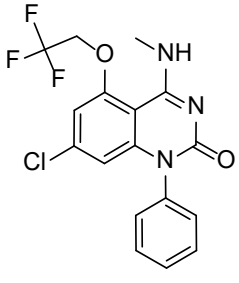
319		1-(2-clorofenil)-4-[(metilciclo-butil)amino]-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 409,20
320		1-(2-clorofenil)-4-(ciclobutilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 395,10
321		(1s,3s)-3-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutano-1-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 411,10
322		1-(2-clorofenil)-4-{[(hidroxi-metil)ciclopropil]amino}-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 411,10
323		(R)-(1S_a)-(2-clorofenil)-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-7-(trifluoro-metil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,10

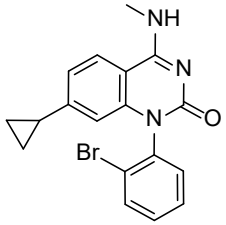
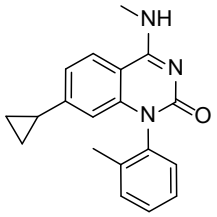
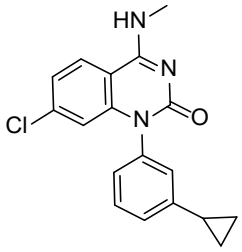
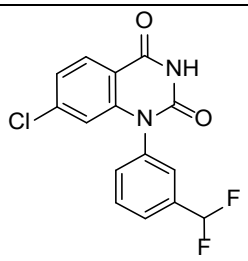
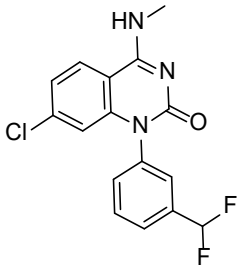
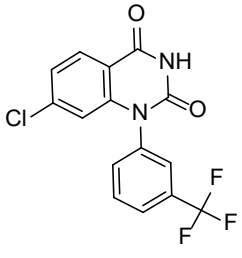
324		(R)-(1R$_a$)-(2-clorofenil)-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-7-(trifluoro-metil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 399,10
325		4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 371,0
326		4-((3R)-3-hidroxipirrolidinil)-1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 372,0
327		4-amino-1-(piridin-3-il)-7-(trifluoro-metil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 307,0
328		1-(1H-indazol-5-il)-7-cloro-4-(metil-amino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 326,0

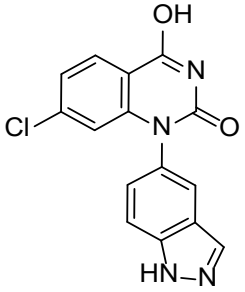
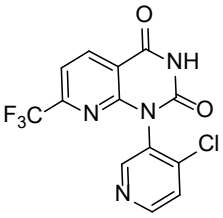
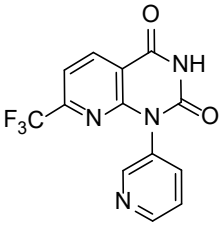
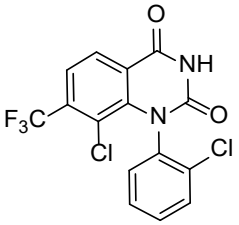
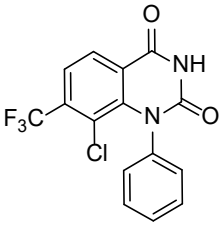
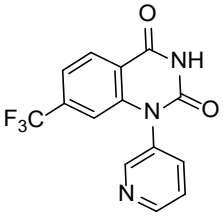
329		7-cloro-5-metoxi-4-(metilamino)-1-(2-metilfenil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 330,1
330		7-cloro-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxihidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 319,05
331		7-cloro-1-(6-fluoro-3-hidroxifenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 319,06
332		7-cloro-1-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-hidroxihidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 320,06
333		7-cloro-1-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 320,27
334		1-(2-clorofenil)-4-(((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 411,00

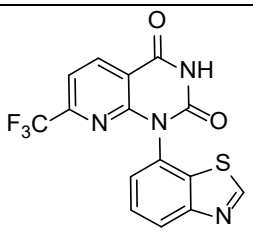
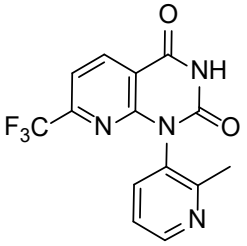
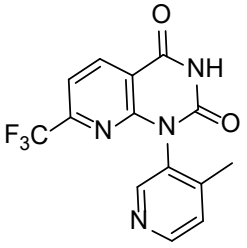
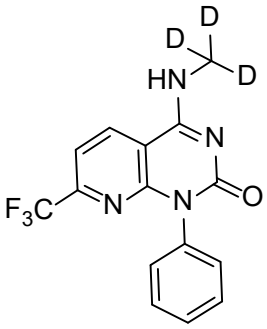
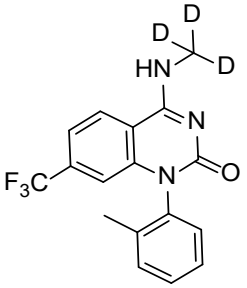
335		4-[((2S,1R)-2-hidroxiciclobutil)-amino]-($1S_a$)-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)hidro- pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 411,00
336		4-[((2S,1R)-2-hidroxiciclo-butil)amino]-($1R_a$)-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)hidro-piridino[2,3-d]-pirimidin-2-ona	m/z [M+H]+ 411,00
337		4-[((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)-amino]-(1Sa)-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)hidro-piridino[2,3-d]-pirimidin-2-ona	m/z [M+H]+ 411,00
338		4-[((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)-amino]-(1Ra)-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)hidro-piridino[2,3-d]-pirimidin-2-ona	m/z [M+H]+ 411,00
339		4-(bis(metil-d3)amino)-1-(2-cloro-fenil)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 375,00

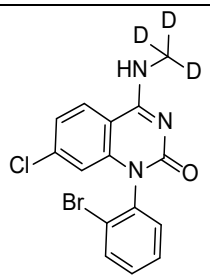
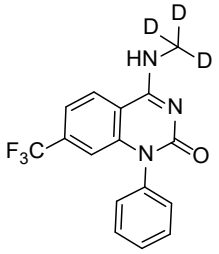
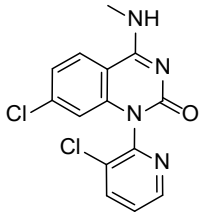
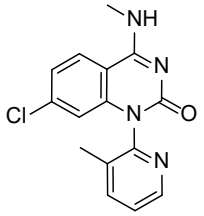
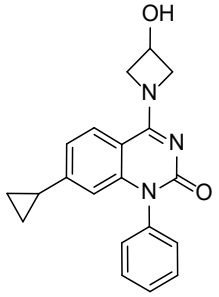
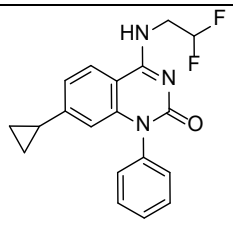
340		1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-cloro-quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 313,0
341		4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 321,0
342		8-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 388,0
343		8-cloro-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 354,04
344		4-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 375,1
345		4-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 375,1

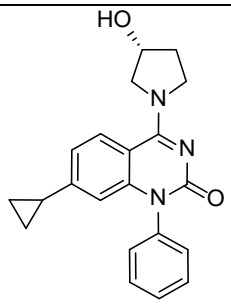
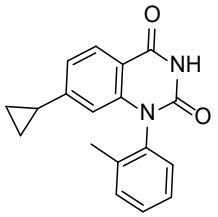
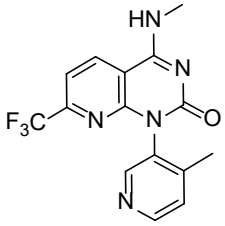
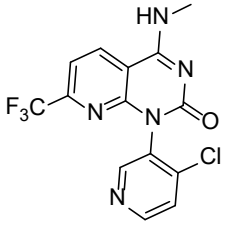
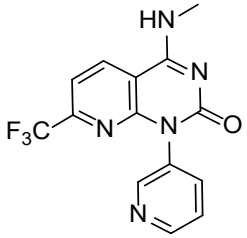
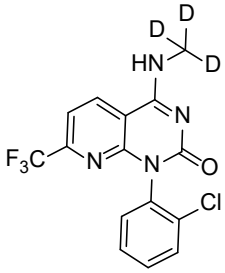
346		1-fenil-4-(1,3-tiazolidin-3-il)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 379,1
347		7-cloro-1-(2-clorofenil)-4-((metil-d3)amino)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 324,1
348		7-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)-4-(metilamino)-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 356,32
349		7-cloro-4-(metilamino)-5-(metil-etoxi)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 344,33
350		7-cloro-4-(metilamino)-1-fenil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 384,31

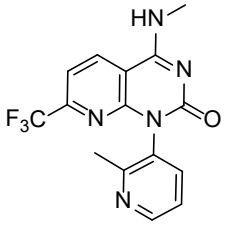
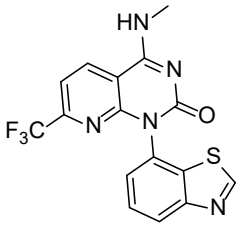
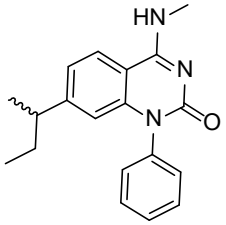
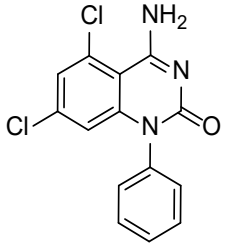
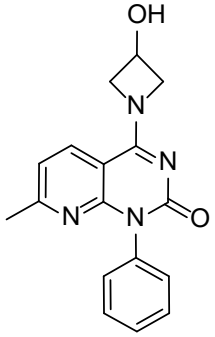
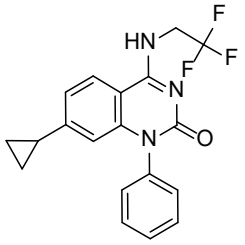
351		1-(2-bromofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 370,26
352		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(2-metilfenil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 306,33
353		7-cloro-1-(3-ciclopropilfenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 326,32
354		7-cloro-1-(3-difluorometilfenil)-quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 323,26
355		7-cloro-1-(3-(difluorometil)fenil)-4-(metilamino)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 336,30
356		7-cloro-1-(3-trifluorometilfenil)-quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 339,29

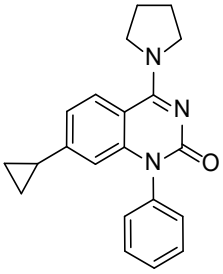
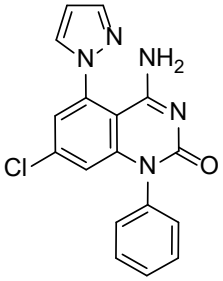
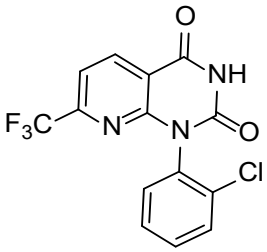
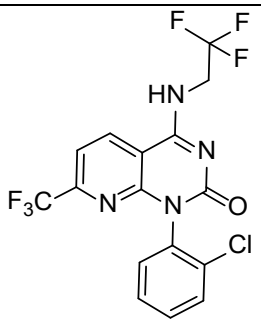
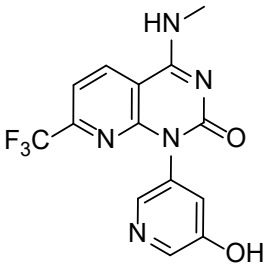
357		1-(1H-indazol-5-il)-7-cloro-4-hidroxi-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 313,0
358		1-(4-cloropiridin-3-il)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 343,0
359		1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 309,00
360		8-cloro-1-(2-clorofenil)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona -1	m/z [M-H]- 373,0
361		8-cloro-1-fenil-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M-H]- 339,0
362		1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 308,0

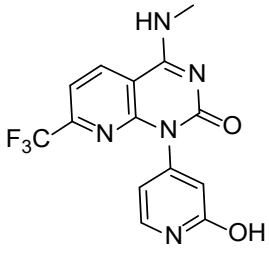
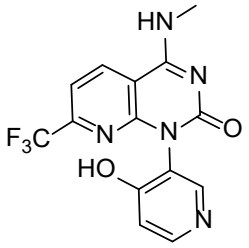
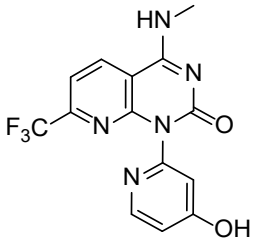
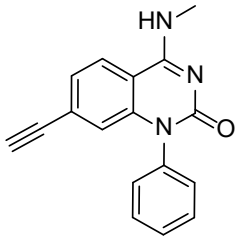
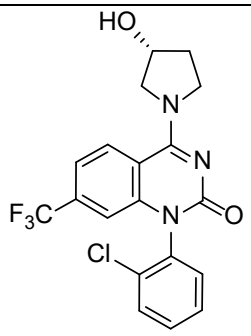
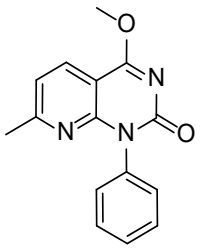
363		1-benzotiazol-7-il-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 365,0
364		1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 323,1
365		1-(4-metilpiridin-3-il)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 323,1
366		4-((metil-d3)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 324,1
367		4-((metil-d3)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 337,2

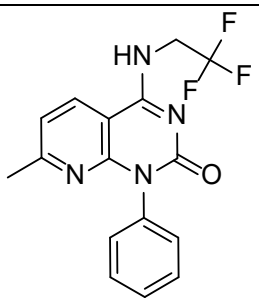
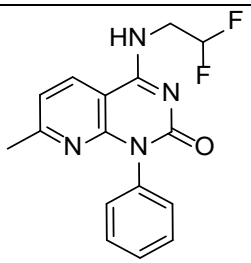
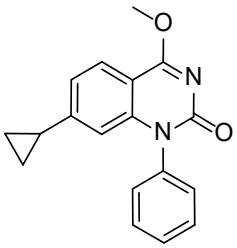
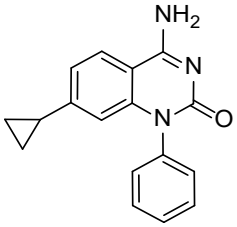
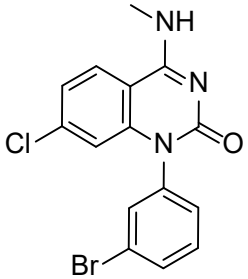
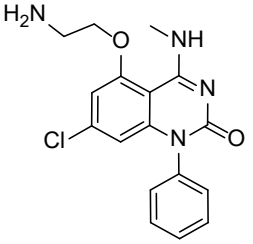
368		1-(2-bromofenil)-7-cloro-4-((metil-d3)amino)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 367,0
369		4-((metil-d3)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 323,2
370		7-cloro-1-(3-cloro(2-piridil))-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 321,26
371		7-cloro-1-(3-metilpiridin-2-il))-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 301,3
372		7-ciclopropil-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 334,36
373		7-ciclopropil-4-((2-fluoropropil)-amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 342,35

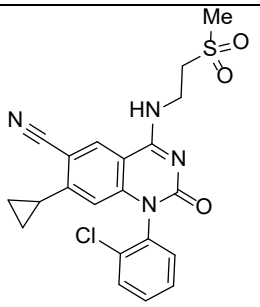
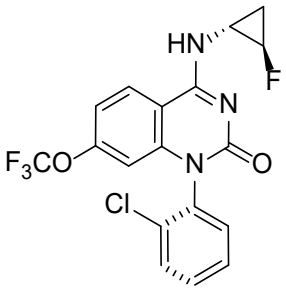
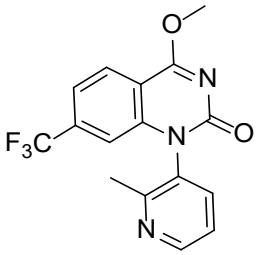
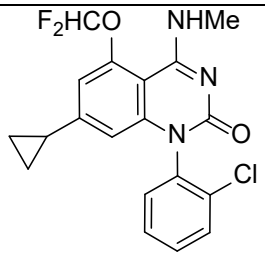
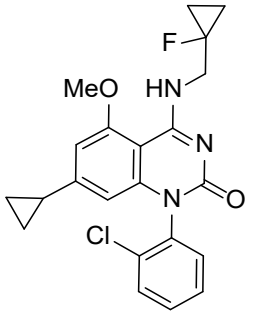
374		4-((3R)-3-hidroxipirrolidinil)-7-ciclopropil-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 348,37
375		7-ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	m/z [M+H]+ 293,25
376		4-(metilamino)-1-(4-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 336,1
377		1-(4-cloropiridin-3-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 356,00
378		4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 322,10
379		1-(2-clorofenil)-4-((metil-d3)-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 358,00

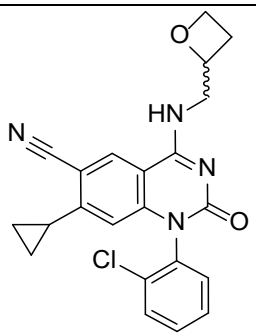
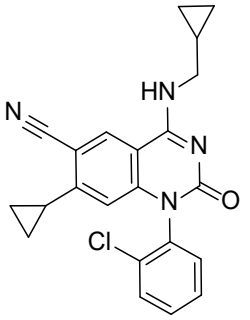
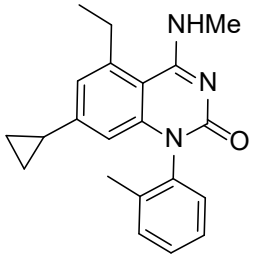
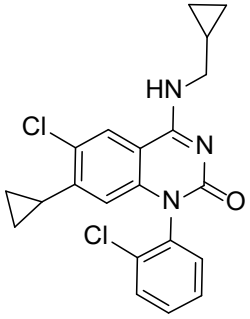
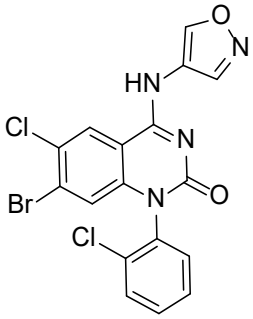
380		4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 336,1
381		1-benzotiazol-7-il-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 378,0
382		4-(metilamino)-7-(metilpropil)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 308,2
383		4-amino-5,7-dicloro-1-fenil-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 306,23
384		4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-7-metil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 309,32
385		7-ciclopropil-1-fenil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 360,36

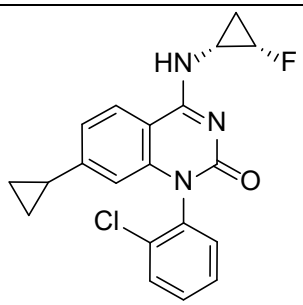
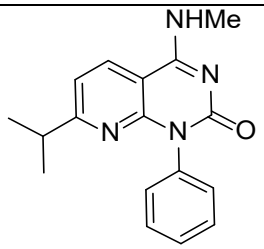
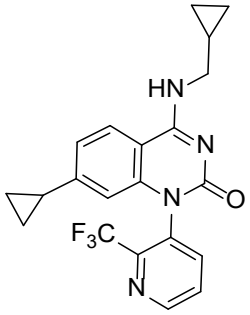
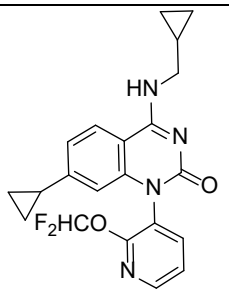
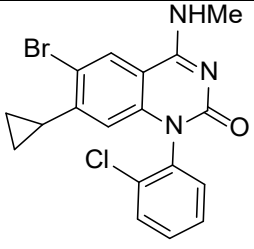
386		7-ciclopropil-1-fenil-4-pirrolidin-1-ilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 332,38
387		4-amino-7-cloro-1-fenil-5-pirazol-1-ilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 338,31
388		1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidropiridino[2,3-d]pirimidina-2,4-diona	m/z [M+H]+ 342,0
389		1-(2-clorofenil)-4-[(2,2,2-trifluoro-etil)amino]-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 423,10
390		1-(5-hidroxipiridin-3-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 338,10

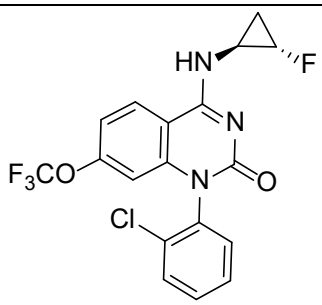
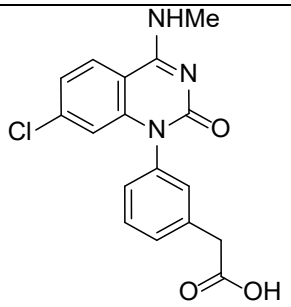
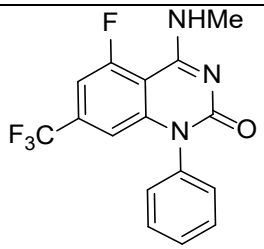
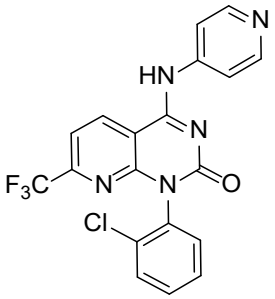
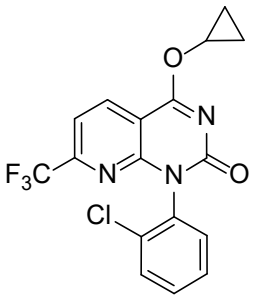
391		1-(2-hidroxipiridin-4-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 338,10
392		1-(4-hidroxipiridin-3-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 338,10
393		1-(5-hidroxipiridin-2-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 338,10
394		7-etinil-4-(metilamino)-1-fenil-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 276,0
395		4-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 410,0
396		4-metoxi-7-metil-1-fenilpirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 268,12

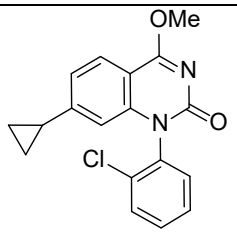
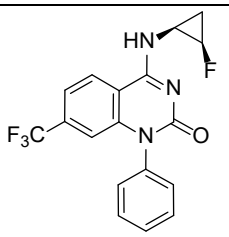
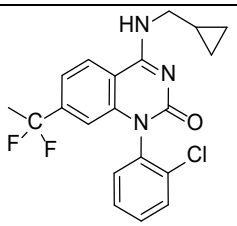
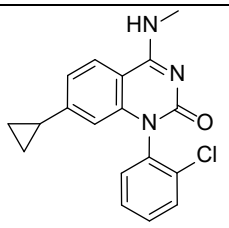
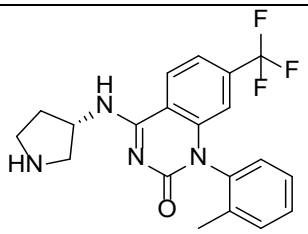
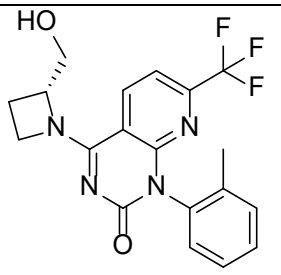
397		7-metil-1-fenil-4-[(2,2,2-trifluoro-etil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 335,16
398		4-[(2,2-difluoroetil)amino]-7-metil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 317,17
399		7-ciclopropil-4-metoxi-1-fenil-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 293,1
400		4-amino-7-ciclopropil-1-fenilhidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 278,21
401		1-(3-bromofenil)-7-cloro-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 363,97
402		5-(2-aminoetoxi)-7-cloro-4-(metil-amino)-1-fenilhidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 345,1

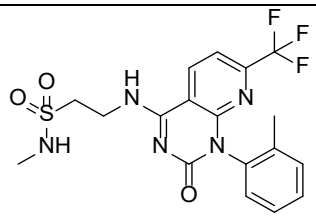
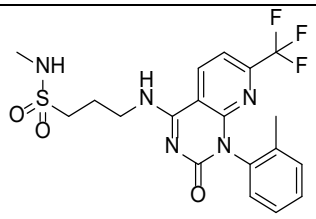
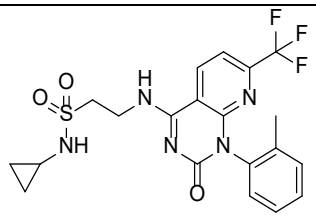
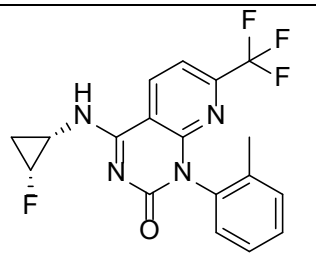
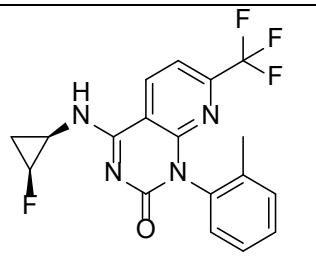
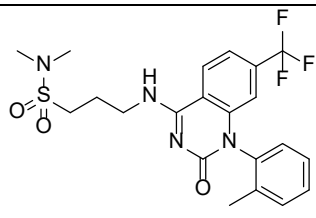
403		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 443,1
404		4-[((1R,2R)-2-fluorociclopropil)-amino]-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 414,0.
405		4-metoxi-7-metil-1-(2-metil-piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 336,40
406		5-(difluorometoxi)-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 392,3.
407		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-{[(fluorociclopropil)metil]amino}-5-metoxihidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 414,39

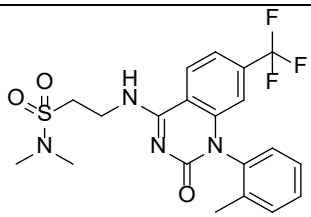
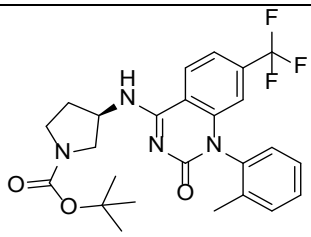
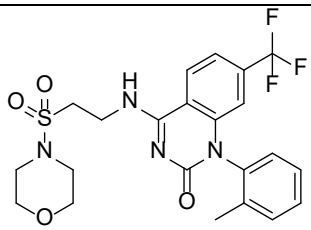
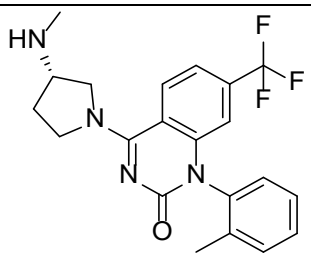
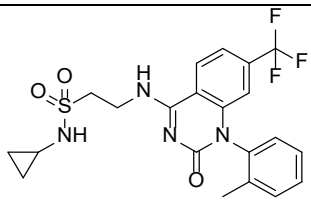
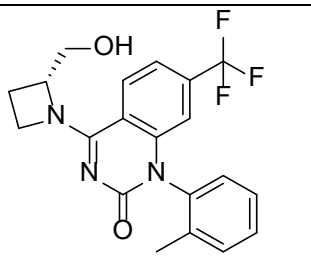
408		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((oxetan-2-ilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 407,0
409		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	m/z [M+H]+ 391,0
410		7-ciclopropil-5-etil-4-(metilamino)-1-(2-metilfenil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 334,37.
411		6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclo-propil-4-[(ciclopropilmetil)amino]-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 400,1.
412		7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(isoxazol-4-ilamino)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 452,9 (major)

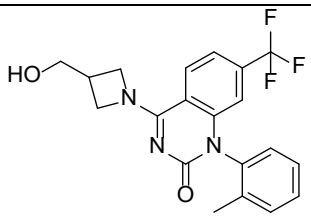
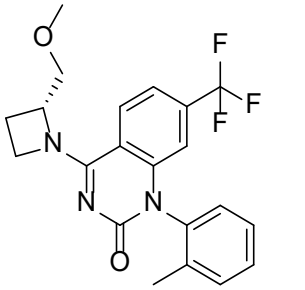
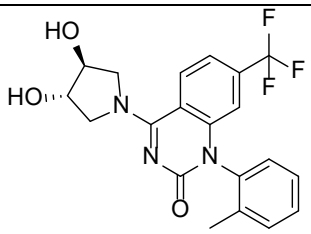
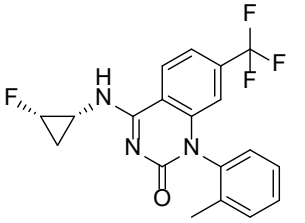
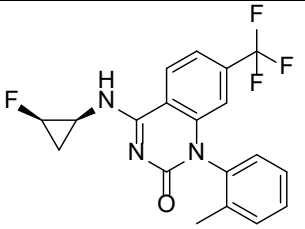
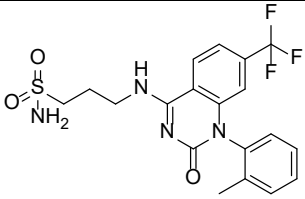
413		4-[((2S,1R)-2-fluorociclopropil)amino]-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 370,0
414		4-(metilamino)-7-(metiletil)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 295,1
415		7-ciclopropil-4-[(ciclopropilmetil)-amino]-1-[2-(trifluorometil)(3-piridil)]hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 399,1
416		1-[2-(difluorometoxi)(3-piridil)]-7-ciclopropil-4-[(ciclopropilmetil)-amino]hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 401,1.
417		6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclo-propil-4-(metilamino)hidro-quinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 404,0

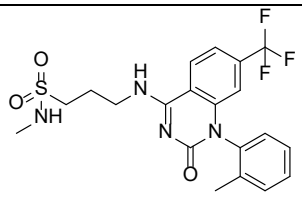
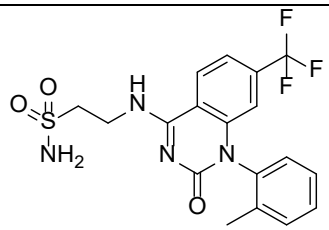
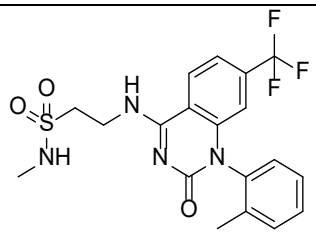
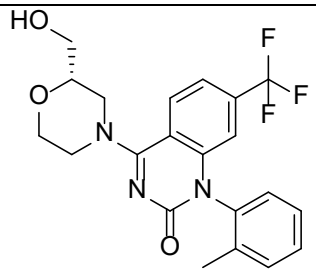
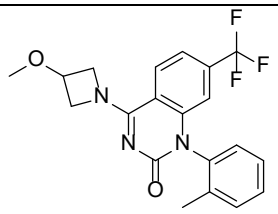
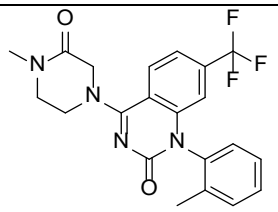
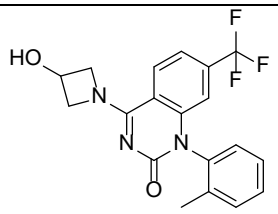
418		1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluoro-metoxi)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 414,0.
419		ácido 2-(3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)acetico	m/z [M+H]+ 344,30.
420		5-fluoro-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 338,1.
421		1-(2-clorofenil)-4-(piridin-4-il-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 418,00.
422		1-(2-clorofenil)-4-ciclopropoxi-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 382,33

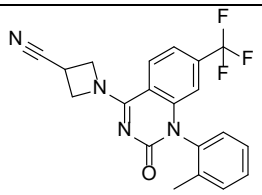
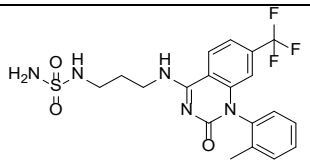
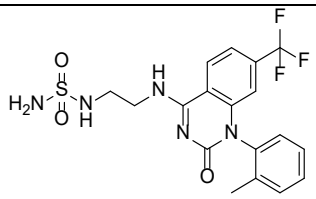
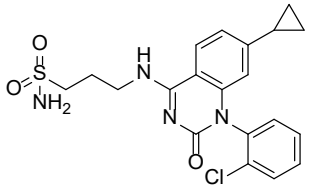
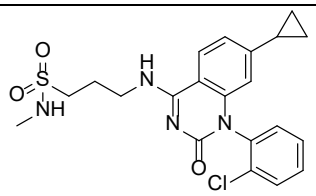
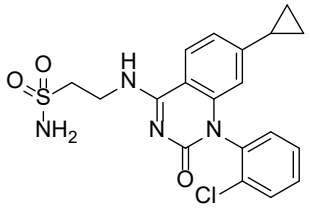
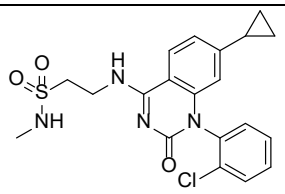
423		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-metoxihidroquinazolin-2-ona	m/z [M+H]+ 327,16.
424		4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 364,1
425		1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropil-metil)amino)-7-(1,1-difluoroetil)-quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 390,1
426		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	m/z [M+H]+ 326,0
427		(S)-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 389,15
428		(R)-4-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 391,1

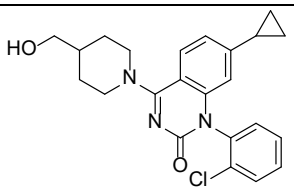
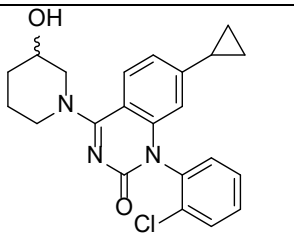
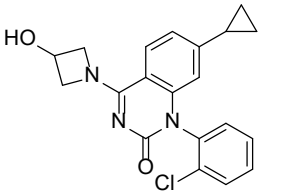
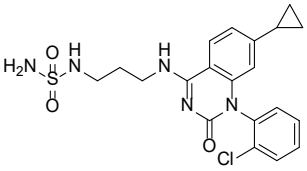
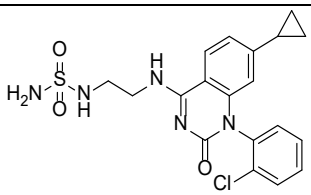
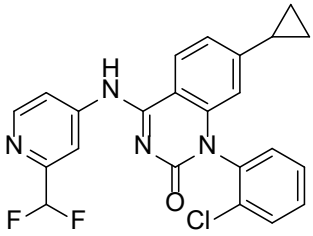
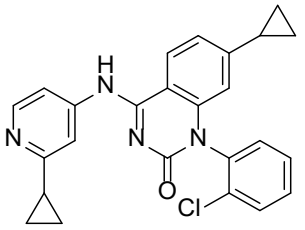
429		N-metil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 442,1
430		N-metil-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 456,1
431		N-ciclopropil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 468,1
432		4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 379,1
433		4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 379,1
434		N,N-dimetil-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 469,1

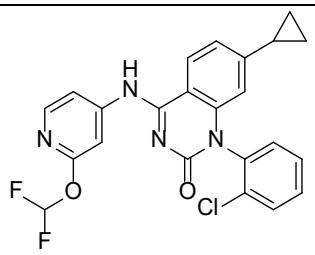
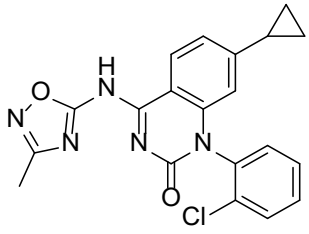
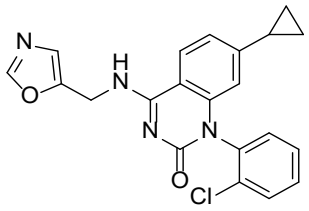
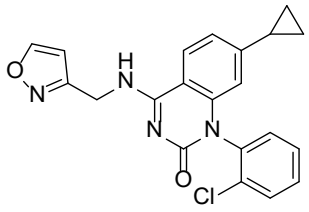
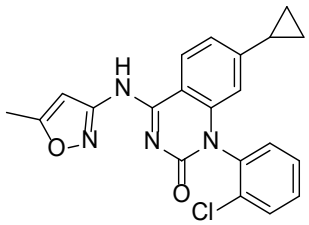
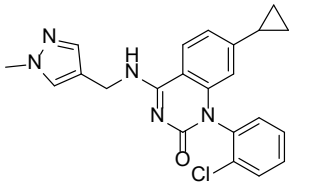
435		N,N-dimetil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 455,1
436		(R)-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo	*m/z* $[M+H]^+$ 489,2
437		4-((2-(morfolinosulfonil)etil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 497,1
438		(S)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 403,1
439		N-ciclopropil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 467,1
440		(R)-4-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,1

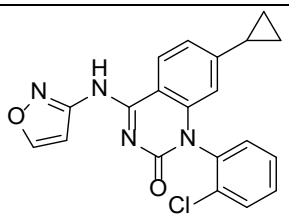
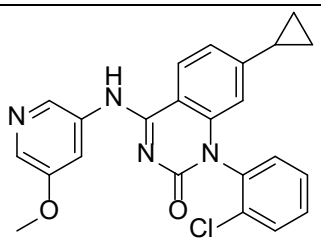
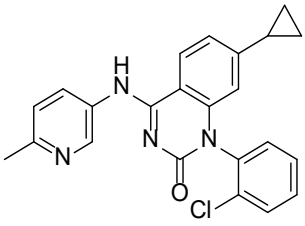
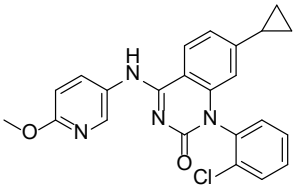
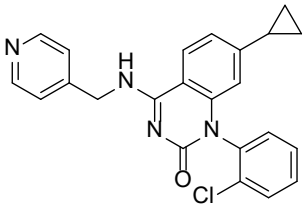
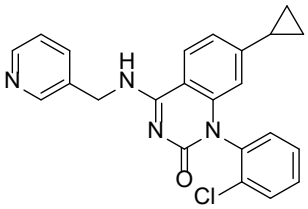
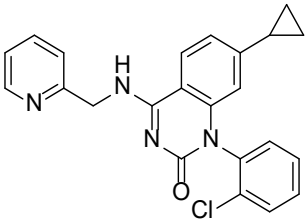
441		4-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,1
442		(R)-4-(2-(metoximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 404
443		4-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 406,1
444		4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 378,1
445		4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 378,1
446		3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluoro-metil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-amino)propan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 441,1

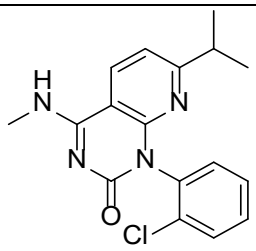
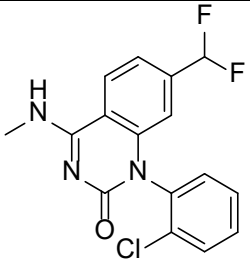
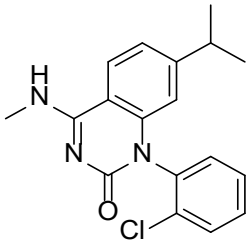
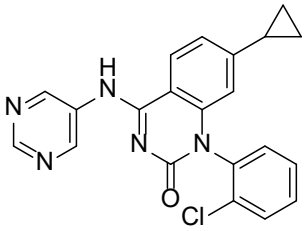
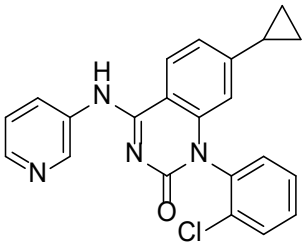
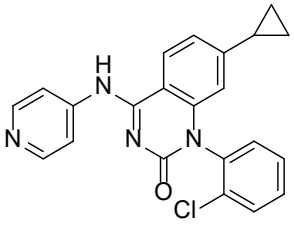
447		N-metil-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 455,1
448		2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluoro-metil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-amino)etan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 427,05
449		N-metil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 441,1
450		(S)-4-(2-(hidroximetil)morfolino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 420,1
451		4-(3-metoxiazetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,1
452		(4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 417,1
453		4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 376,1

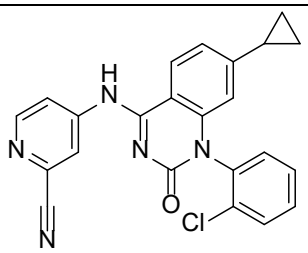
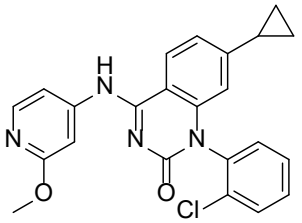
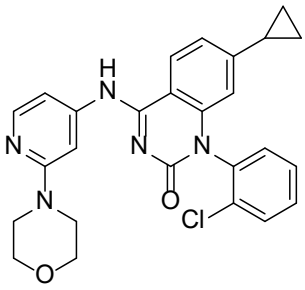
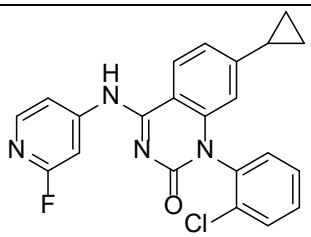
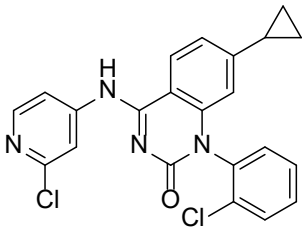
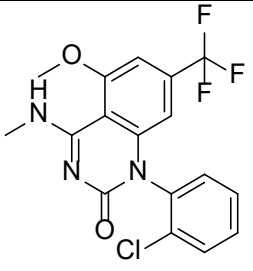
454		1-(2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)azetidina-3-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 385,1
455		amino(3-{[1-(2-metilfenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-4-il]-amino}propil)sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 456,1
456		amino(2-{[1-(2-metilfenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)hidroquinazolin-4-il]-amino}etil)sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 442,1
457		(3-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-amino)propan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 433,1
458		3-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)-N-metilpropan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 447,0
459		2-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-amino)etan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 419,0
460		2-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)-N-metiletan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 433,1

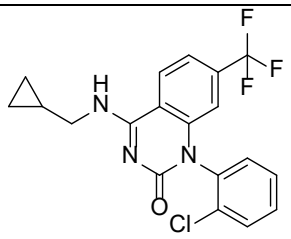
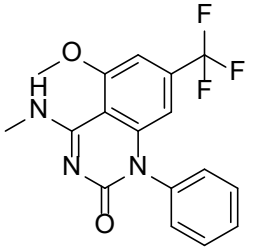
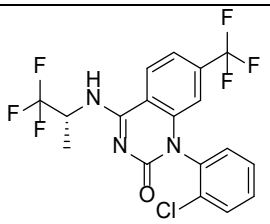
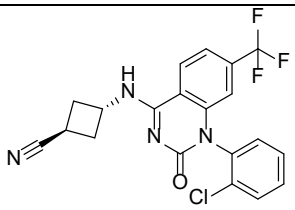
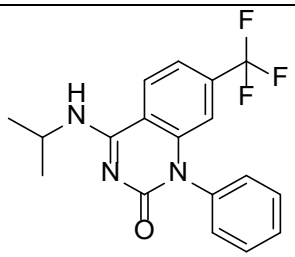
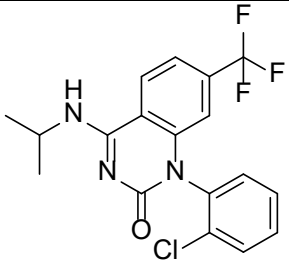
461		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 410,1
462		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 396,1
463		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 368,1
464		(3-{[1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxohidroquinazolin-4-il]amino}-propil) sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 448,1
465		(2-{[1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxohidroquinazolin-4-il]amino}-etil)sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 434,0
466		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(difluorometil)piridin-4-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 439,1
467		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-ciclopropilpiridin-4-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 429,1

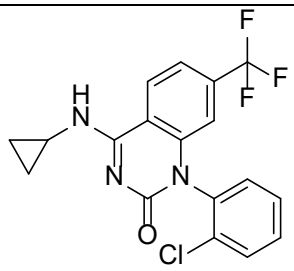
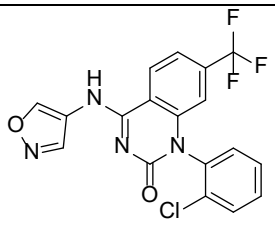
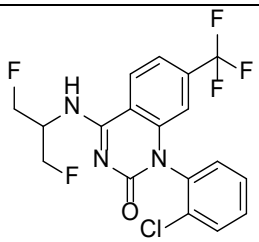
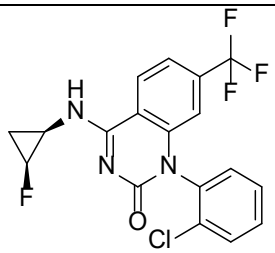
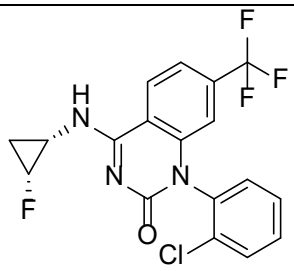
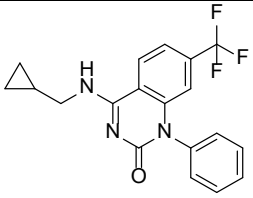
468		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 455,1
469		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 394,1
470		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((oxazol-5-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 393,1
471		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((isoxazol-3-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 393,1
472		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((5-metilisoxazol-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 393,1
473		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 406,1

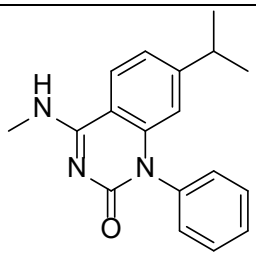
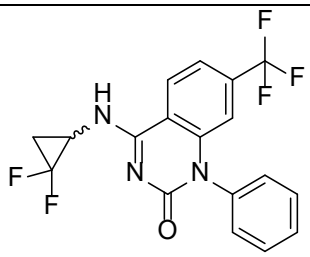
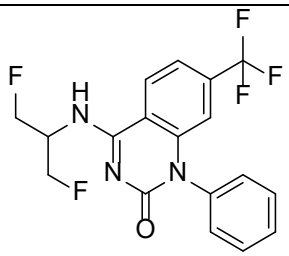
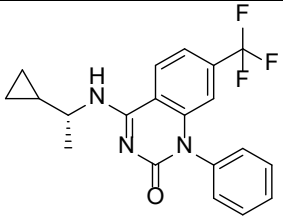
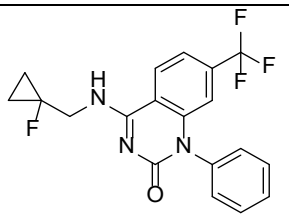
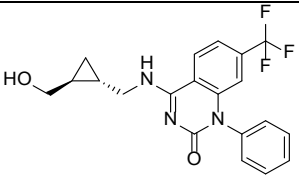
474		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isoxazol-3-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 379,05
475		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((5-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 419,1
476		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((6-metilpiridin-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 403,1
477		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((6-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 419,1
478		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((piridin-4-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 403,1
479		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((piridin-3-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 403,1
480		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 403,1

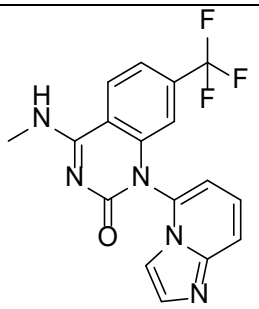
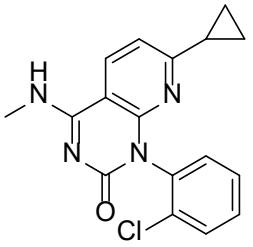
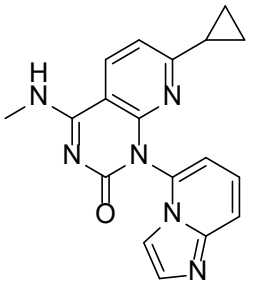
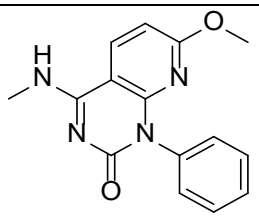
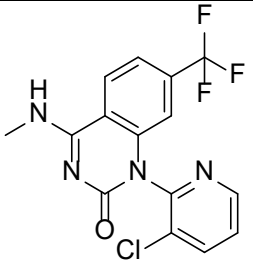
481		1-(2-clorofenil)-7-isopropil-4-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 329,1
482		1-(2-clorofenil)-7-(difluorometil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 336,0
483		1-(2-clorofenil)-7-isopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 328,1
484		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(pirimidin-5-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,05
485		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(piridin-3-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 389,05
486		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(piridin-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 389,05

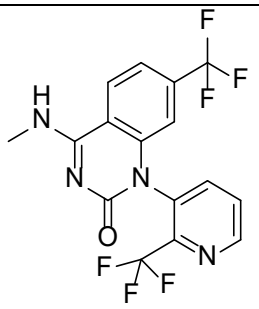
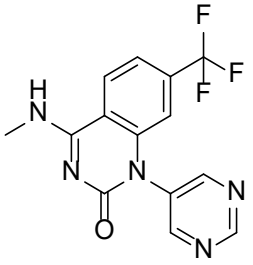
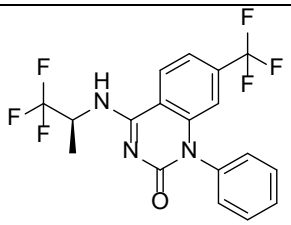
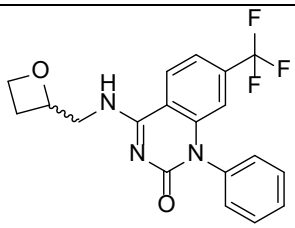
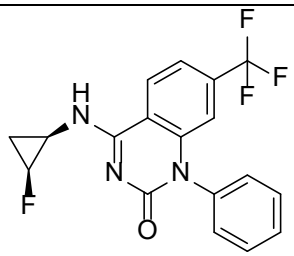
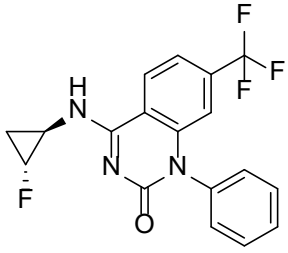
487		4-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)picolinonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 414,1
488		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-metoxipiridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 419,1
489		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-morfolinopiridin-4-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 474,1
490		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-fluoropiridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 407,0
491		1-(2-clorofenil)-4-((2-cloropiridin-4-il)amino)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 423,0
492		1-(2-clorofenil)-5-metoxi-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 384,1

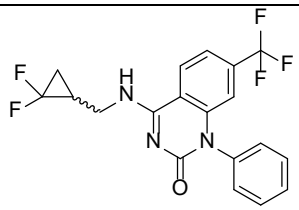
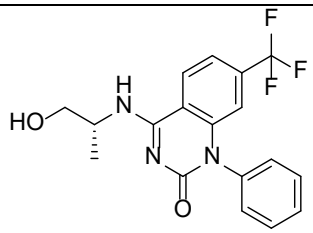
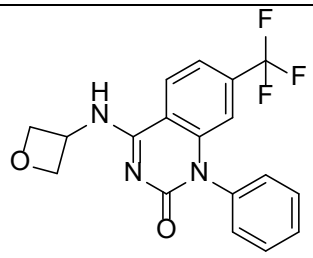
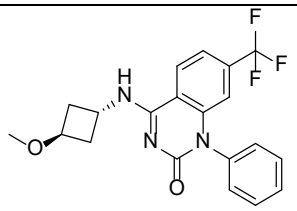
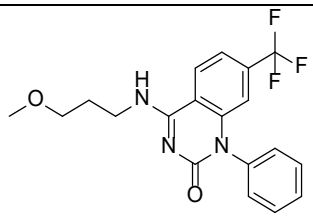
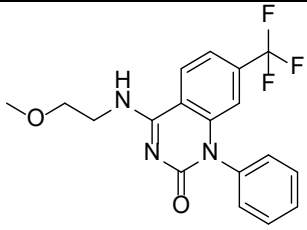
493		1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropil-metil)amino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 394,1
494		5-metoxi-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 350,1
495		(R)-1-(2-clorofenil)-7-(trifluoro-metil)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)-amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 436,0
496		(1,3-trans)-3-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-quinazolin-4-il)amino)-ciclobutano-1-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 419,05
497		4-(isopropilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 348,1
498		1-(2-clorofenil)-4-(isopropilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 382,0

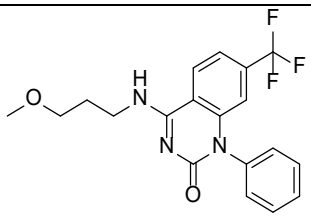
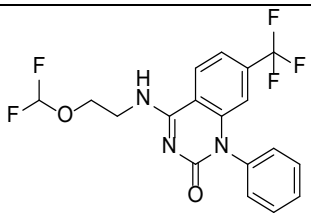
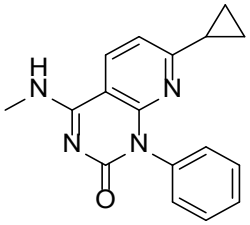
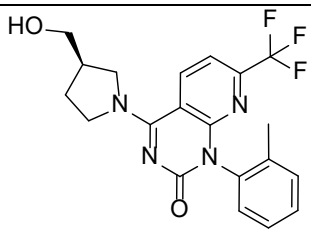
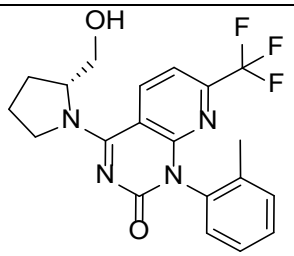
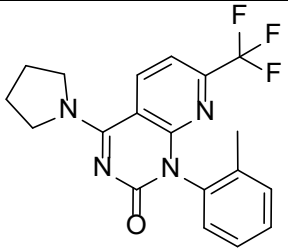
499		1-(2-clorofenil)-4-(ciclopropil-amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 380,0
500		1-(2-clorofenil)-4-(isoxazol-4-il-amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 406,75
501		1-(2-clorofenil)-4-((1,3-difluoro-propan-2-il)amino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 418,1
502		1-(2-clorofenil)-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluoro-metil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 398,05
503		1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluoro-metil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 398,1
504		4-((ciclopropilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 360,1

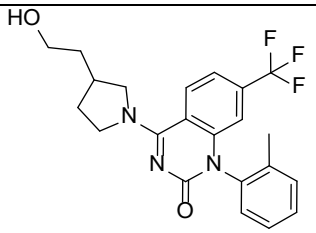
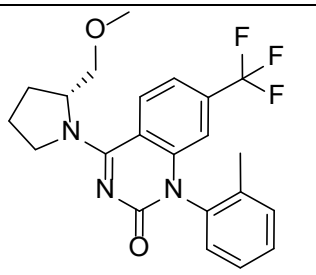
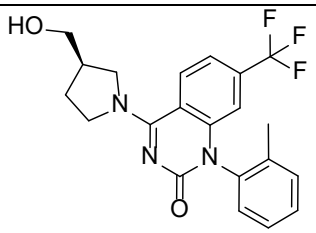
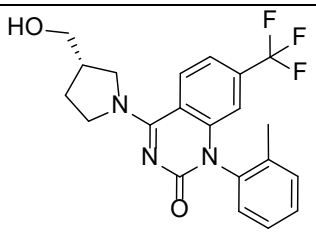
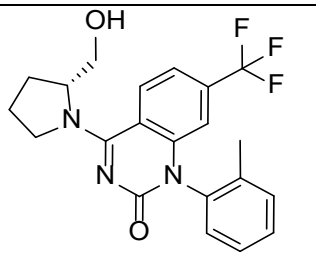
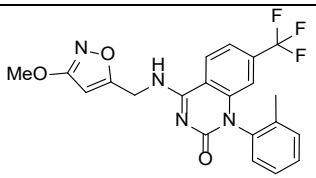
505		7-isopropil-4-(metilamino)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 294,2
506		4-((2,2-difluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 382,05
507		4-((1,3-difluoropropan-2-il)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 384,1
508		(R)-4-((1-ciclopropiletil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 374,1
509		4-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 378,1
510		4-((((trans)-2-(hidroximetil)ciclo-propil)metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,1

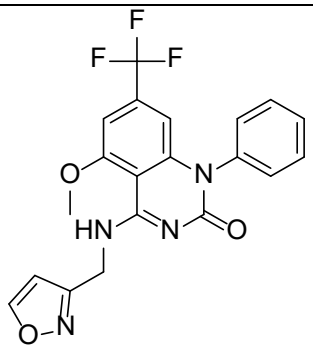
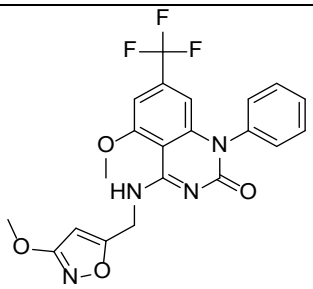
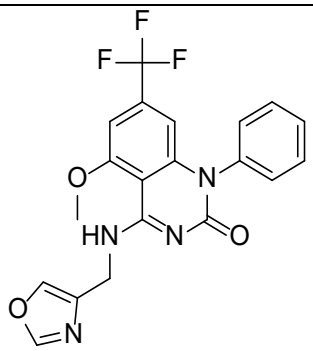
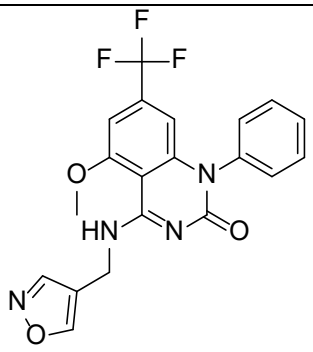
511		1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 360,1
512		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 327,1
513		7-ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 333,1
514		7-metoxi-4-(metilamino)-1-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 283,1
515		1-(3-cloropiridin-2-il)-4-(metil-amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 355,0

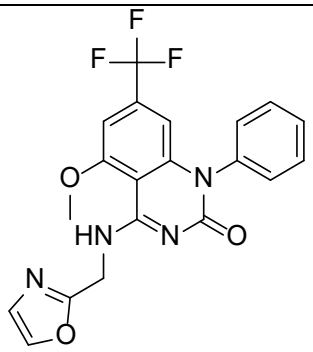
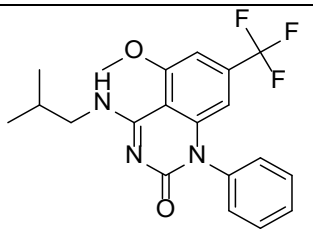
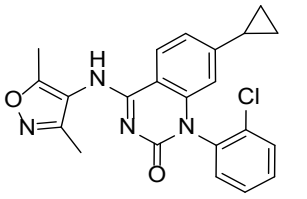
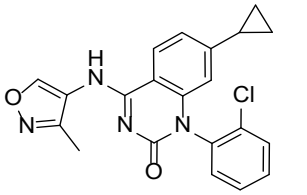
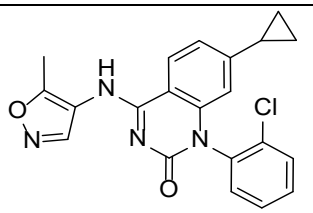
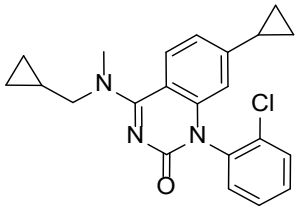
516		4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 389,1
517		4-(metilamino)-1-(pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 322,1
518		(S)-1-fenil-7-(trifluorometil)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 402,1
519		4-((oxetan-2-ilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 376,1
520		4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 364,1
521		4-(((1,2-trans)-2-fluorociclopropil)-amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 364,1

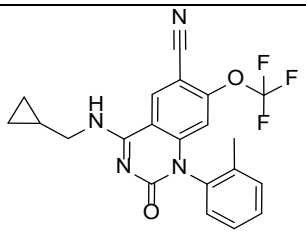
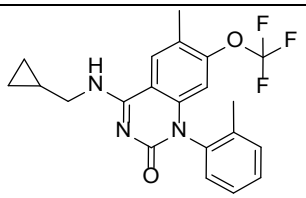
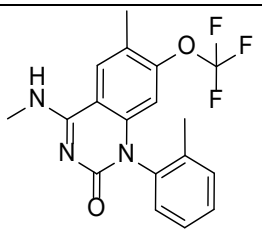
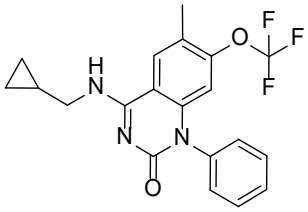
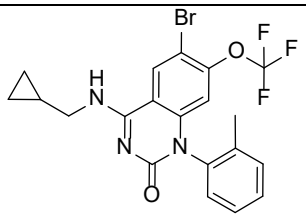
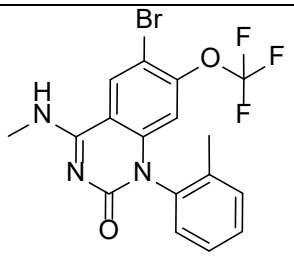
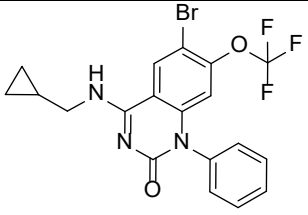
522		4-(((2,2-difluorociclopropil)metil)-amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 396,1
523		(R)-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 364,1
524		4-(oxetan-3-ilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 362,1
525		4-(((1,3-trans)-3-metoxiciclobutil)-amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,1
526		4-((3-metoxipropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 378,1
527		4-((2-metoxietil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 364,1

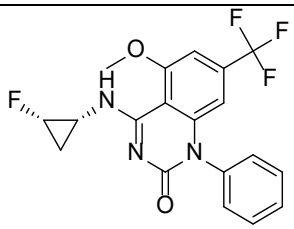
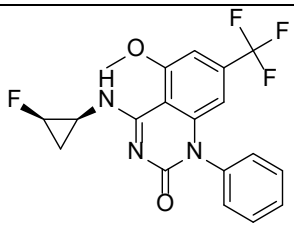
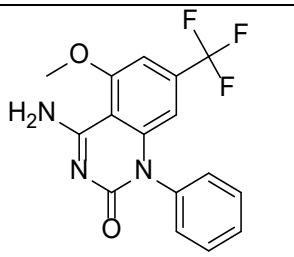
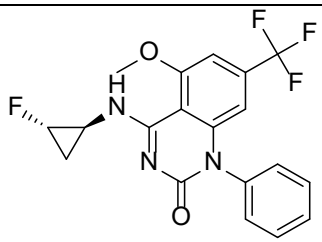
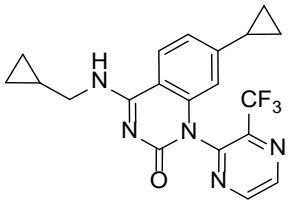
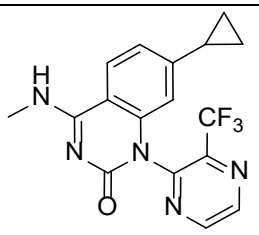
528		4-((3-metoxipropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 378,1
530		4-((2-(difluorometoxi)etil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 400,1
531		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 293,1
532		(R)-4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 405,00
533		(R)-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 405,00
534		4-(pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 375,2

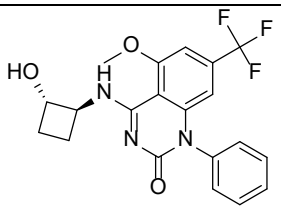
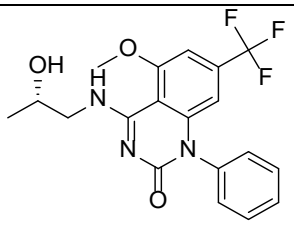
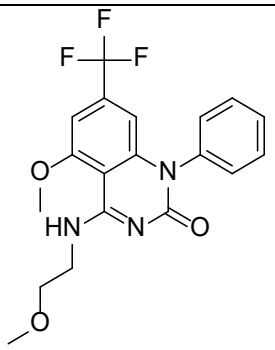
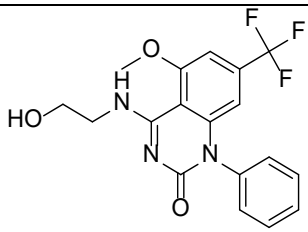
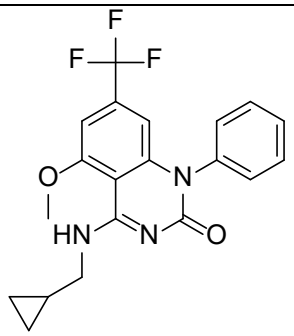
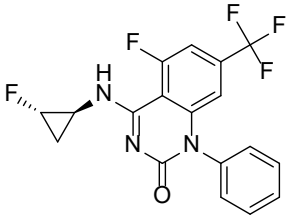
535		4-(3-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 418,1
536		(R)-4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 418,1
537		(R)-4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 404,1
538		(S)-4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 404,1
539		(R)-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 404,1
540		4-(((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)-amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 431,1

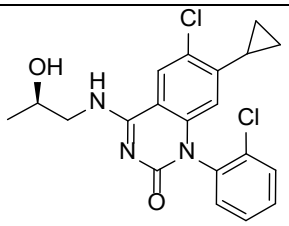
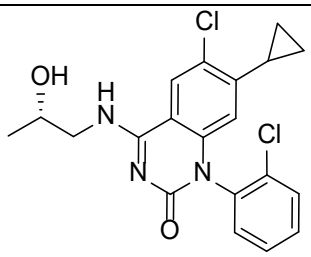
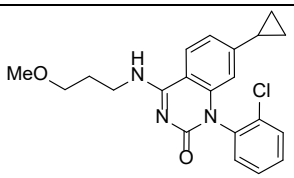
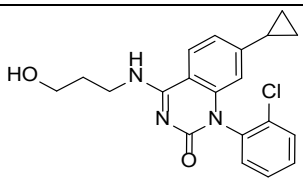
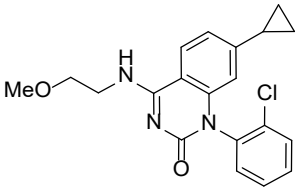
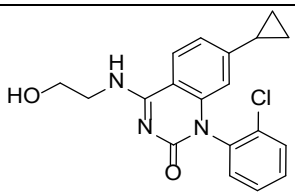
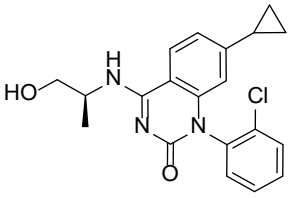
541		4-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 417,1
542		5-metoxi-4-(((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 447,1
543		5-metoxi-4-((oxazol-4-ilmetil)-amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 417,1
544		4-((isoxazol-4-ilmetil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 417,1

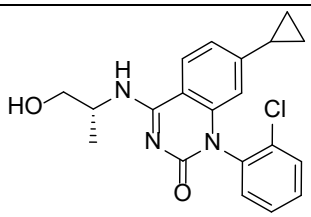
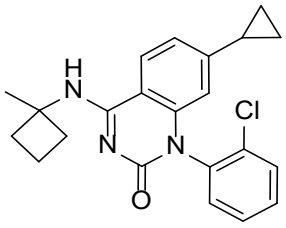
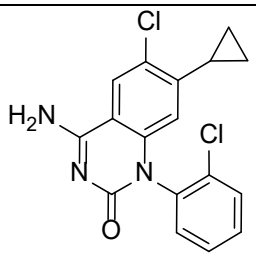
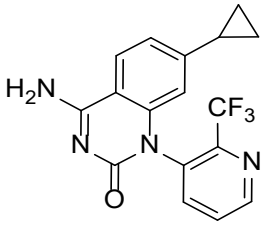
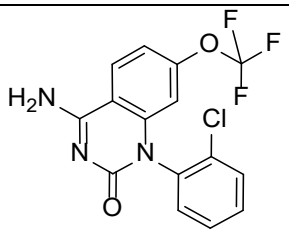
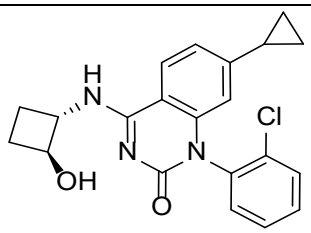
545		5-metoxi-4-((oxazol-2-ilmetil)-amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 417,1
546		4-(isobutilamino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 392,15
547		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 407,1
548		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-metilisoxazol-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 393,1
549		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((5-metilisoxazol-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 393,1
550		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)(metil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 380,15

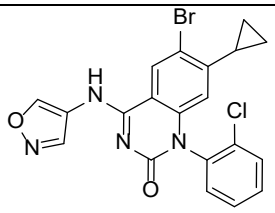
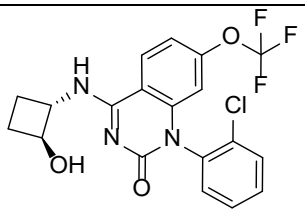
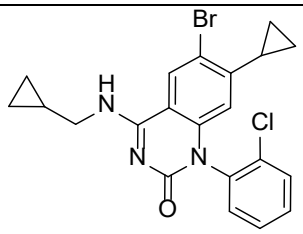
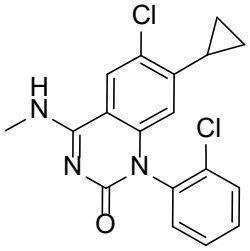
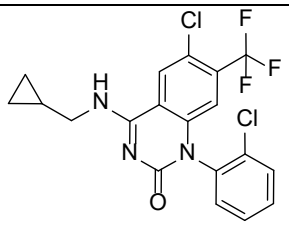
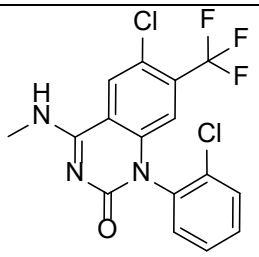
551		4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m*/*z* [M+H]$^+$ 415,1
552		4-((ciclopropilmetil)amino)-6-metil-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 404,1
553		6-metil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 364,1
554		4-((ciclopropilmetil)amino)-6-metil-1-fenil-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 390,1
555		6-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 468,0, 470,0
556		6-bromo-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 430,0, 428,0
557		6-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 456,1, 454,1

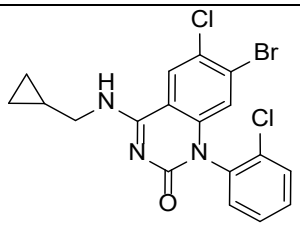
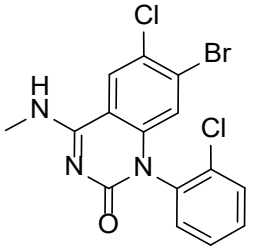
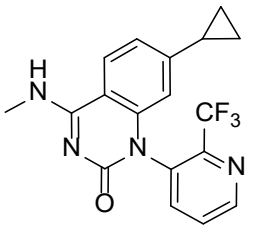
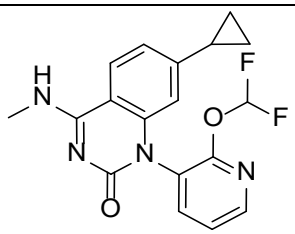
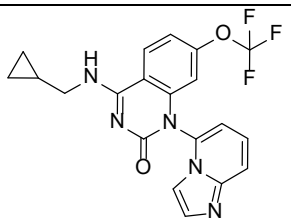
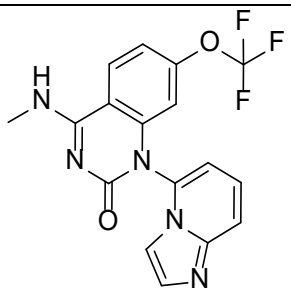
558		4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 394,05
559		4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 394,05
560		4-amino-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 336,0
561		4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 394,05
562		7-ciclopropil-4-(ciclopropilmetilamino)-1-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 402,1
563		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 362,1

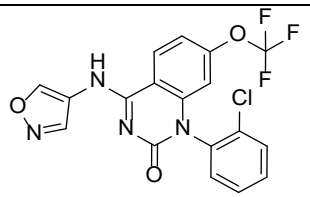
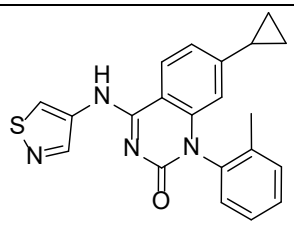
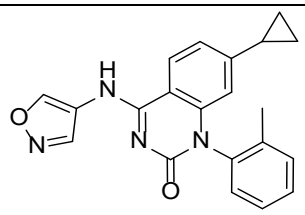
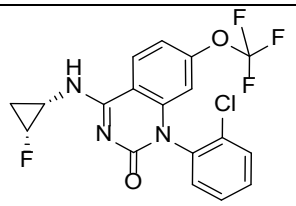
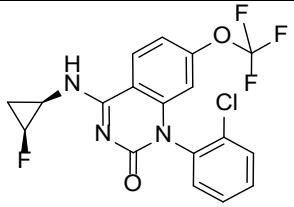
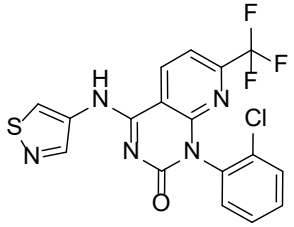
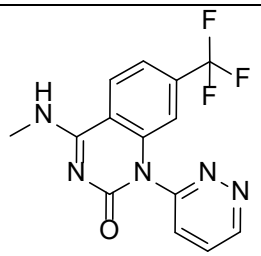
564		4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 406,1
565		(S)-4-((2-hidroxipropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 394,1
566		5-metoxi-4-((2-metoxietil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 394,1
567		4-((2-hidroxietil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 380,1
568		4-((ciclopropilmetil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,1
569		5-fluoro-4-((trans-2-fluorociclopropil)-amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 382,1

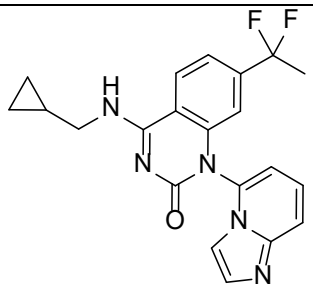
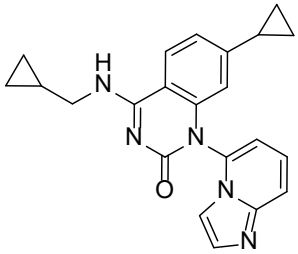
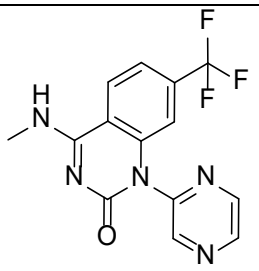
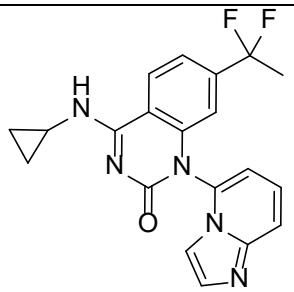
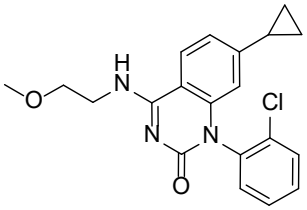
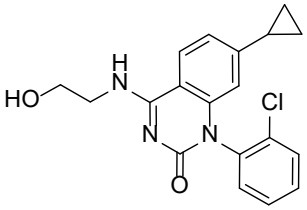
570		(R)-6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-hidroxipropil)-amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 405,05
571		(S)-6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-hidroxipropil)-amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 405,1
572		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-metoxipropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 384,1
573		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-hidroxipropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 370,1
574		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 370,1
575		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 356,1
576		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 370,1

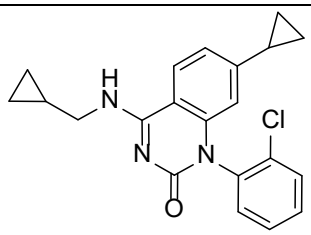
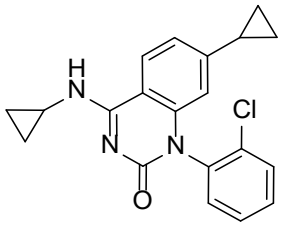
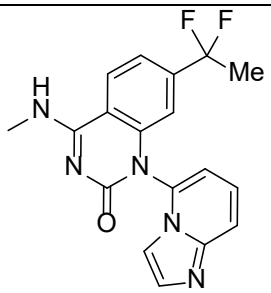
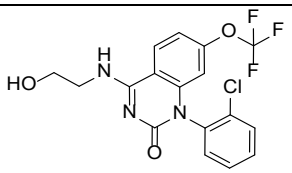
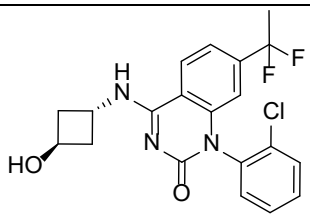
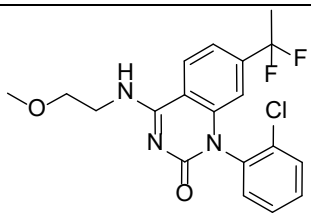
577		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 370,1
578		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((1-metilciclobutil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 380,15
579		4-amino-6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 347,0
580		4-amino-7-ciclopropil-1-(2-(trifluoro-metil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 347,0
581		4-amino-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 356,0
582		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 382,1

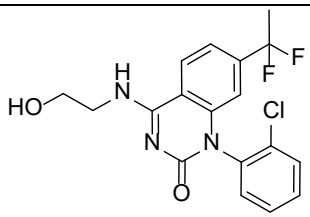
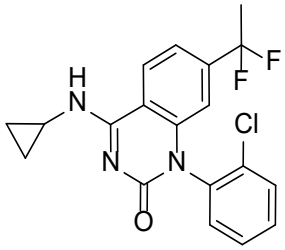
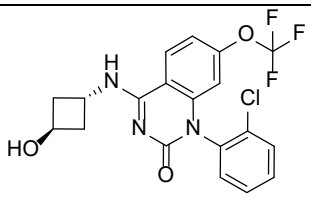
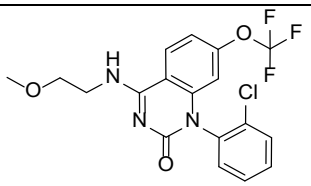
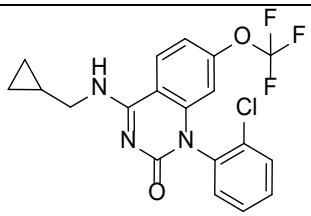
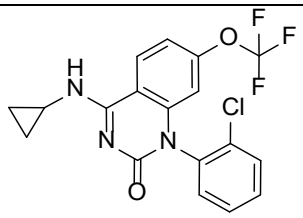
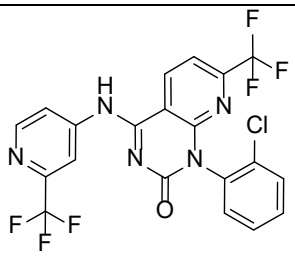
583		6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isoxazol-4-ilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 458,0
584		1-(2-clorofenil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 426,1
585		6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)-amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 445,0
586		6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 360,0
587		6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 428,0
588		6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 388,0

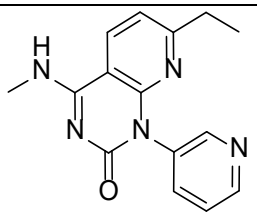
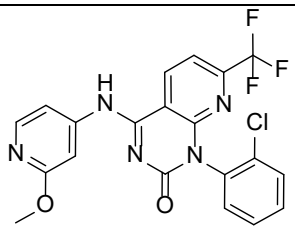
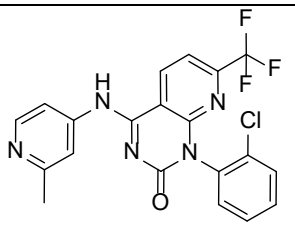
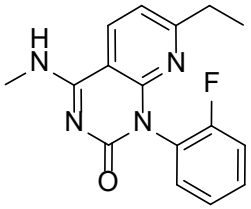
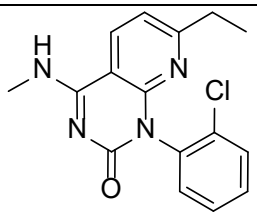
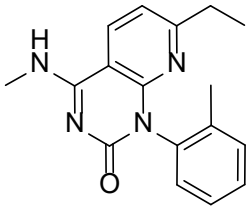
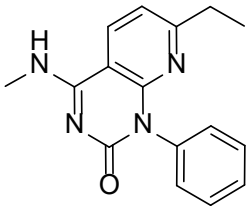
589		7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 439,9
590		7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 399,9
591		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 361,1
592		7-ciclopropil-1-(2-(difluoro-metoxi)piridin-3-il)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 359,1
593		4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 416,1
594		1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 376,1

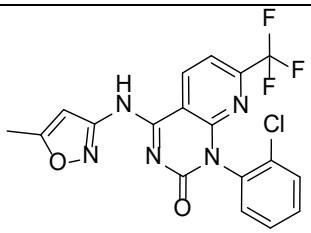
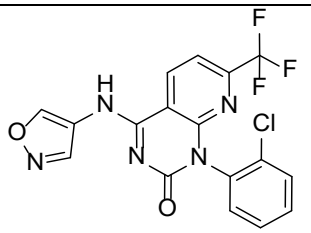
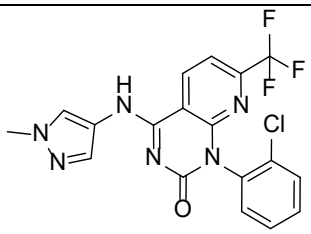
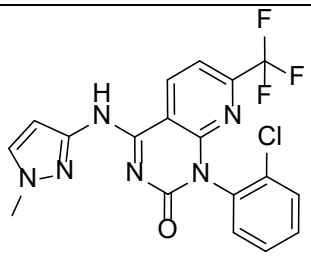
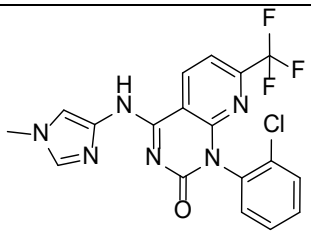
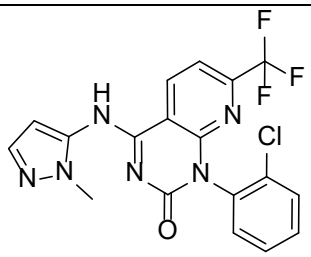
595		1-(2-clorofenil)-4-(isoxazol-4-ilamino)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 423,0
596		7-ciclopropil-4-(isotiazol-4-ilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 375,1
597		7-ciclopropil-4-(isoxazol-4-ilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 359,1
598		1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 414,05
599		1-(2-clorofenil)-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 414,05
600		1-(2-clorofenil)-4-(isotiazol-4-ilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 424,0
601		4-(metilamino)-1-(piridazin-3-il)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 322,1

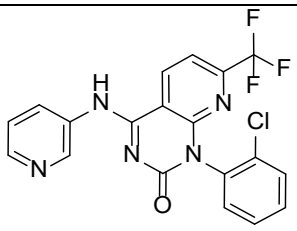
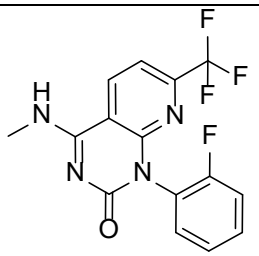
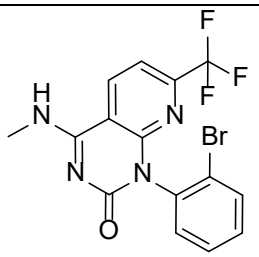
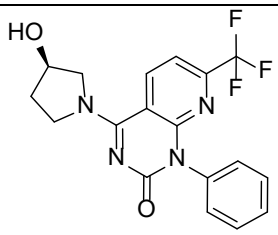
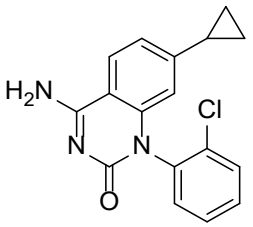
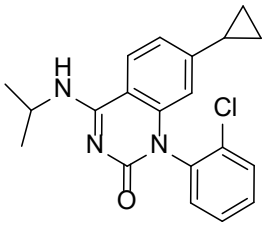
602		4-((ciclopropilmetil)amino)-7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 396,2
603		7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)-amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 372,15
604		4-(metilamino)-1-(pirazin-2-il)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 322,1
605		4-(ciclopropilamino)-7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 382,2
606		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 370,1
607		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 356,1

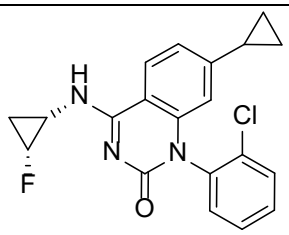
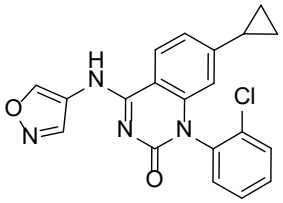
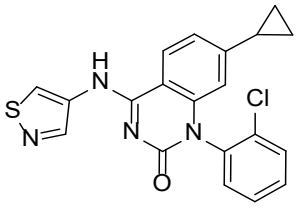
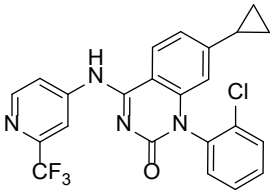
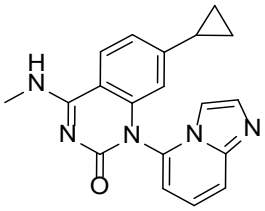
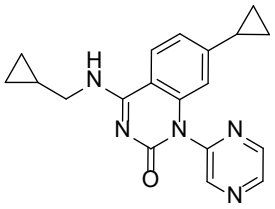
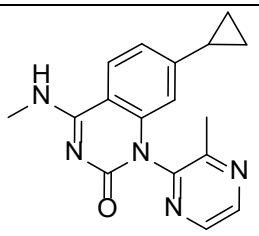
608		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 366,1
609		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(ciclopropilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 352,1
610		7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 356,1
611		1-(2-clorofenil)-4-((2-hidroxietil)-amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 400,1
612		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 406,1
613		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 394,05

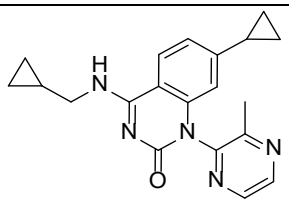
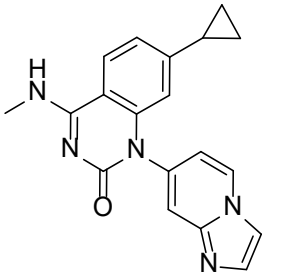
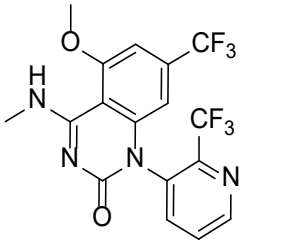
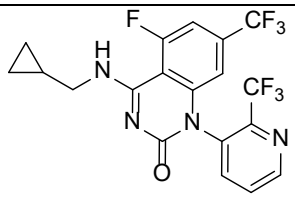
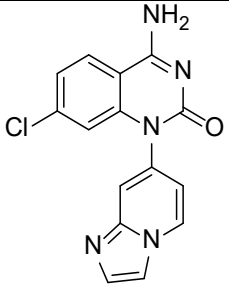
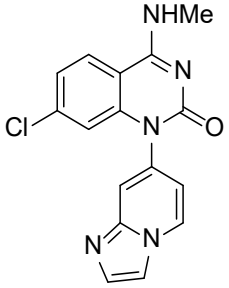
614		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-((2-hidroxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 380,05
615		1-(2-clorofenil)-4-(ciclopropil-amino)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 376,1
616		1-(2-clorofenil)-4-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 426,1
617		1-(2-clorofenil)-4-((2-metoxietil)-amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 414,0
618		1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropil-metil)amino)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 410,0
619		1-(2-clorofenil)-4-(ciclopropil-amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 396,0
620		1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)-amino)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 486,05

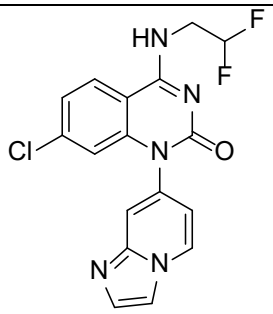
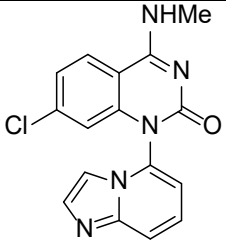
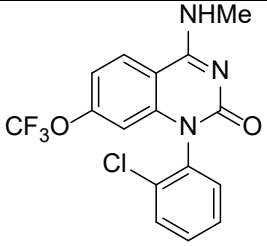
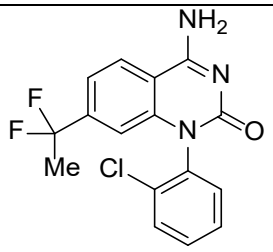
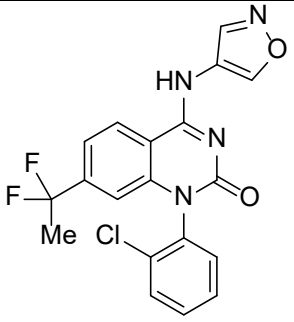
621		7-etil-4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 282,15
622		1-(2-clorofenil)-4-((2-metoxi-piridin-4-il)amino)-7-(trifluorometil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 448,1
623		1-(2-clorofenil)-4-((2-metilpiridin-4-il)amino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	
624		7-etil-1-(2-fluorofenil)-4-(metil-amino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 299,1
625		1-(2-clorofenil)-7-etil-4-(metil-amino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 315,1
626		7-etil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 295,15
627		7-etil-4-(metilamino)-1-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 281,2

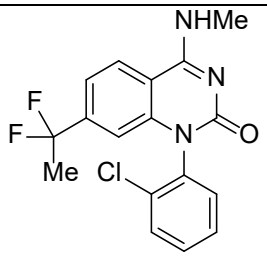
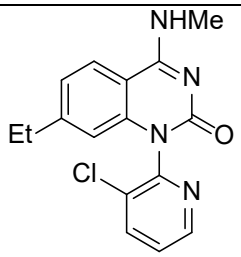
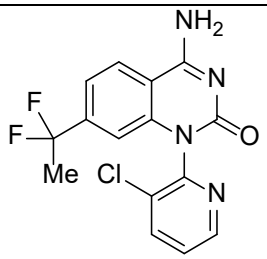
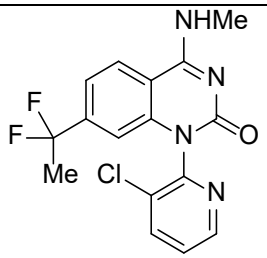
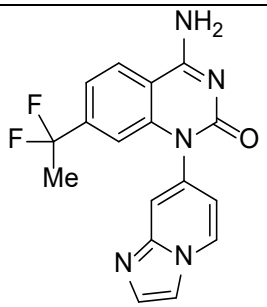
628		1-(2-clorofenil)-4-((5-metil-isoxazol-3-il)amino)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 422,05
629		1-(2-clorofenil)-4-(isoxazol-4-il-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 408,0
630		1-(2-clorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 421,0
631		1-(2-clorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-7-(trifluoro-metil)pirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 421,0
632		1-(2-clorofenil)-4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 421,0
633		1-(2-clorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 421,0

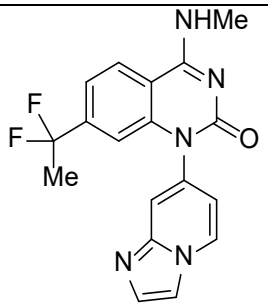
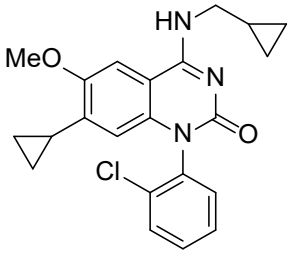
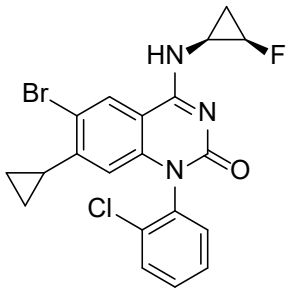
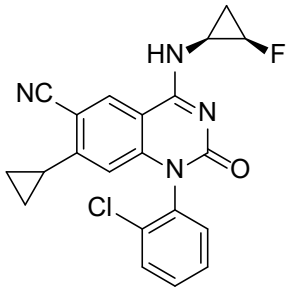
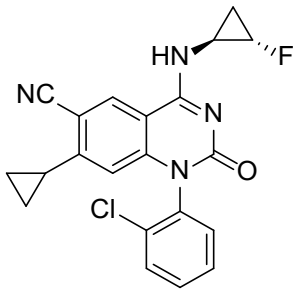
634		1-(2-clorofenil)-4-(piridin-3-il-amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 418,0
635		1-(2-fluorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 339,1
636		1-(2-bromofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 401,0, 399,0
637		(R)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 377,1
638		4-amino-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 312,00
639		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isopropilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 354,20

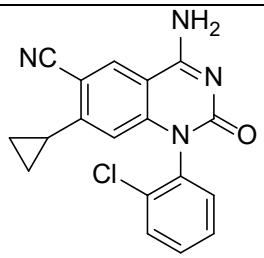
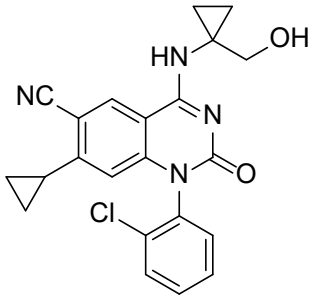
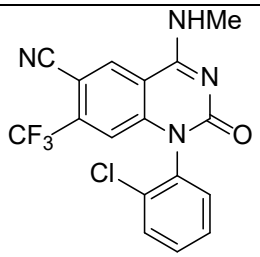
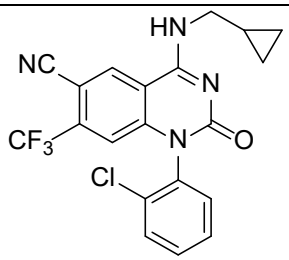
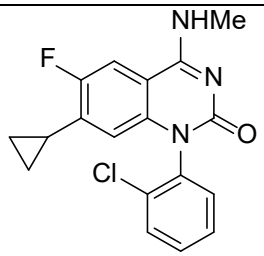
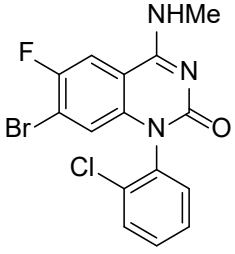
640		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 370,00
641		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isoxazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 379,00
642		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isotiazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 395,00
643		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 457,00
644		7-ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 332,00
645		7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)-amino)-1-(pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 334,20
646		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(3-metilpirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 308,20

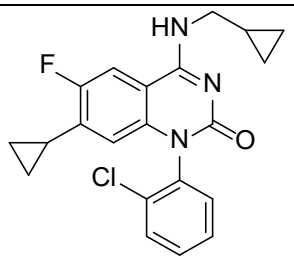
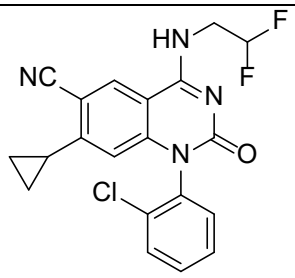
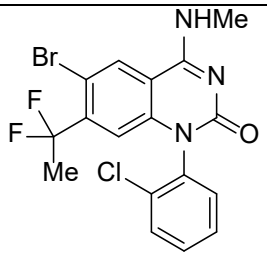
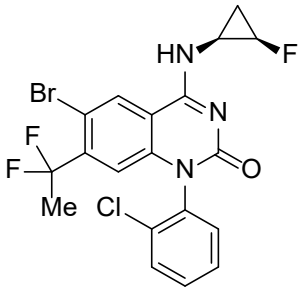
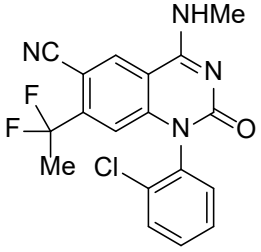
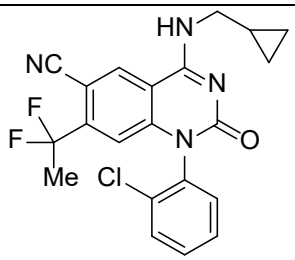
647		7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)-amino)-1-(3-metilpirazin-2-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 348,20
648		7-ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 332,00
649		5-metoxi-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)-piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 419,00
650		4-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 447,00
651		4-amino-7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]-piridin-7-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 312,0
652		7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 326,0

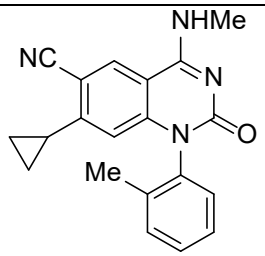
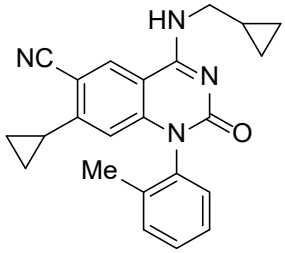
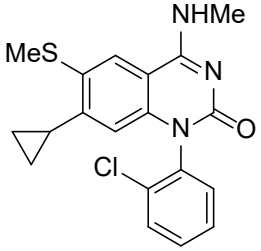
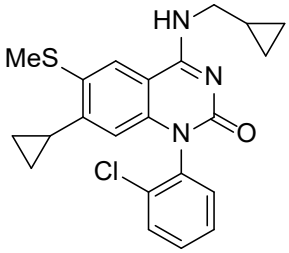
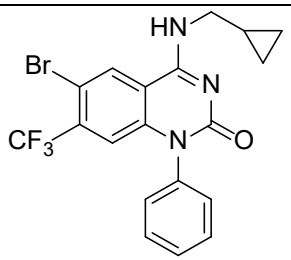
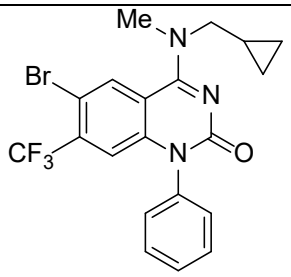
653		7-cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 376,0
654		7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 326,0
655		1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 370,1
656		4-amino-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 336,1
657		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(isoxazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 403,0

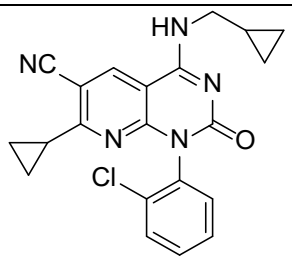
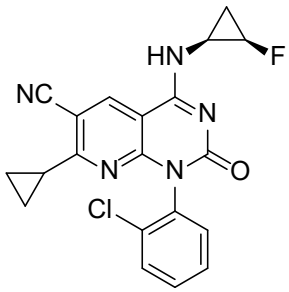
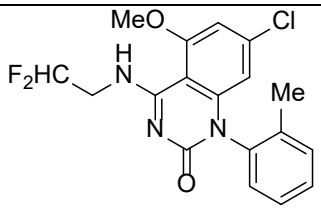
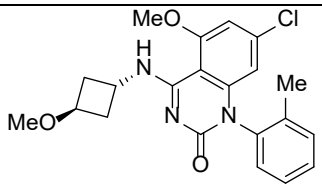
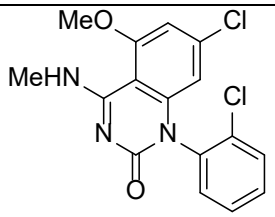
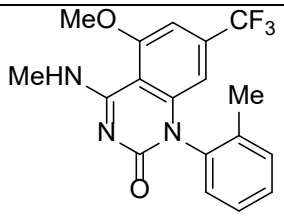
658		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 350,1
659		1-(3-cloropiridin-2-il)-7-etil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 315,0
660		4-amino-1-(3-cloropiridin-2-il)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 337,0.
661		1-(3-cloropiridin-2-il)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 351,0
662		4-amino-7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 342,1

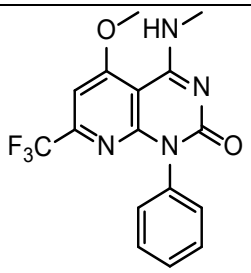
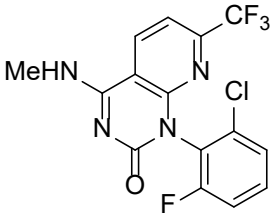
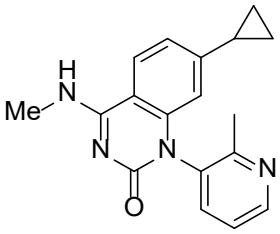
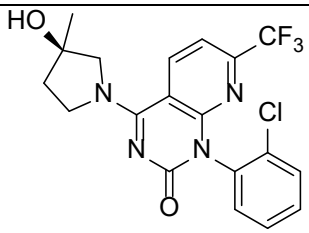
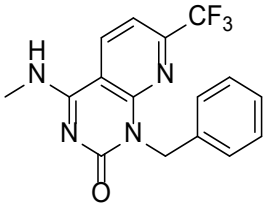
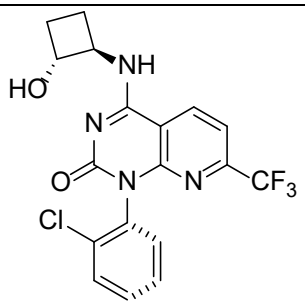
663		7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 356,0
664		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-metoxiquinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 396,2
665		6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclo-propil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* [M+H]$^+$ 448,0/450,0
666		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m*/*z* [M+H]$^+$ 395,0
667		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m*/*z* [M+H]$^+$ 395,0

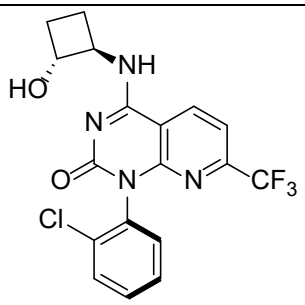
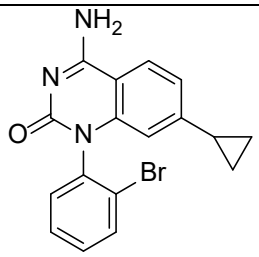
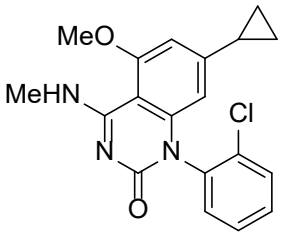
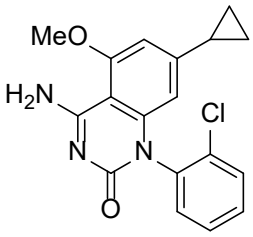
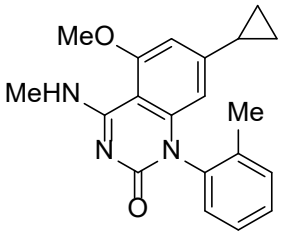
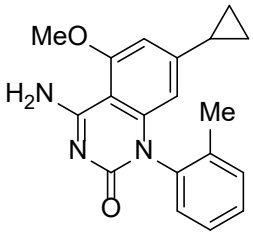
668		4-amino-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* [M+H]$^+$ 337,0
669		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((1-(hidroximetil)ciclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* [M+H]$^+$ 421,0
670		1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* [M+H]$^+$ 379,0
671		1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropil-metil)amino)-2-oxo-7-(trifluoro-metil)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* [M+H]$^+$ 419,0
672		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-6-fluoro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 344,0
673		7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 381,9/384,0.

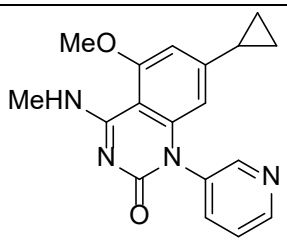
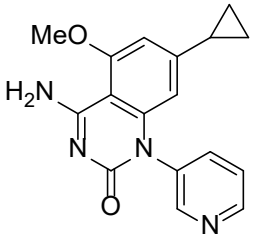
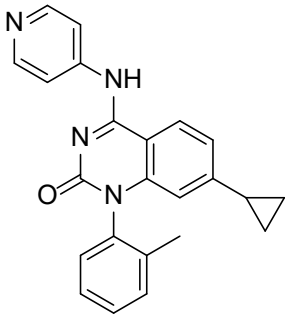
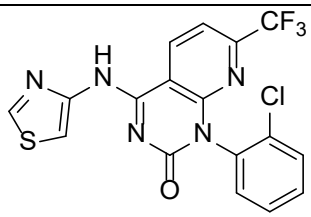
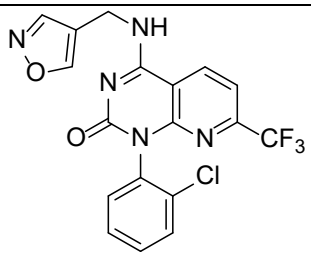
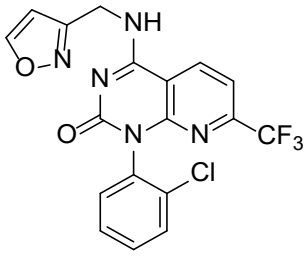
674		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 384,0
675		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2,2-difluoroetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 410,1
676		6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 428,0/430,0
677		6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 472,0/474,0
678		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 375,0
679		1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropil-metil)amino)-7-(1,1-difluoroetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 415,0

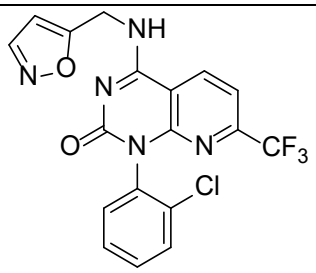
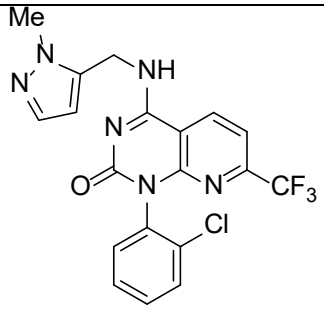
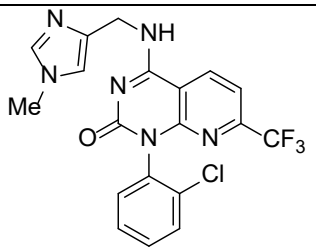
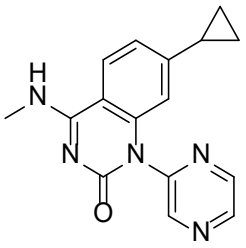
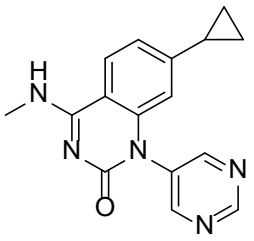
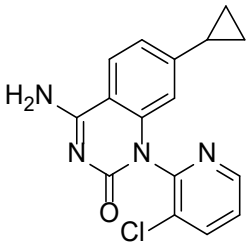
680		7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1-(o-tolil)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m*/*z* $[M+H]^+$ 331,2
681		7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)-amino)-2-oxo-1-(o-tolil)-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m*/*z* $[M+H]^+$ 371,2
682		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-6-(metiltio)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 372,0
683		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(metiltio)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 412,0
684		6-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 438,0/440,0
685		6-bromo-4-((ciclopropilmetil)-(metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m*/*z* $[M+H]^+$ 452,0/454,0

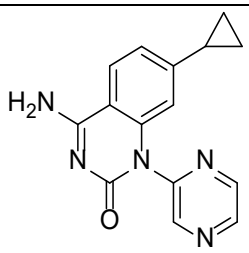
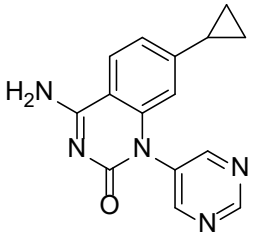
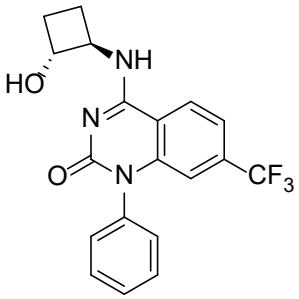
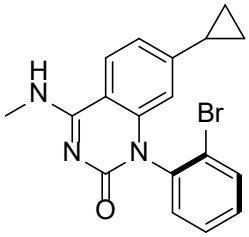
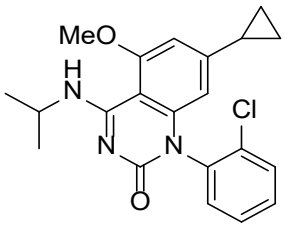
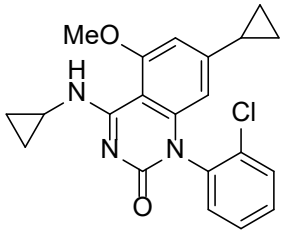
686		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 392,1
687		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]-pirimidina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 396,0
688		7-cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 380,35
689		7-cloro-5-fluoro-4-(((1r,3r)-3-metoxi-ciclobutil)amino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 400,33
690		7-cloro-1-(2-clorofenil)-5-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 350,2
691		5-metoxi-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 364,19

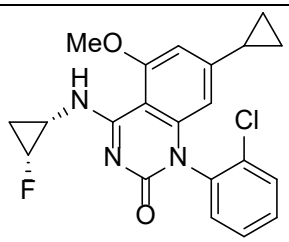
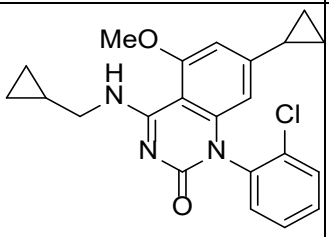
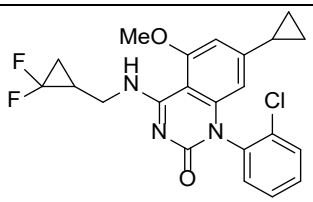
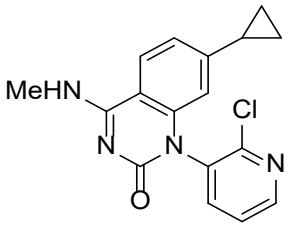
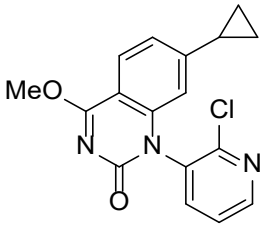
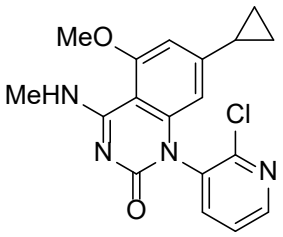
692		5-metoxi-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 351,3
693		1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido [2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 373,2
694		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 307,22
695		1-(2-clorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-7-(trifluoro-metil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 425,1
696		1-bencil-4-(metilamino)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 335,3
697		1-(2-clorofenil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, un único enantiómero/ atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 411,3

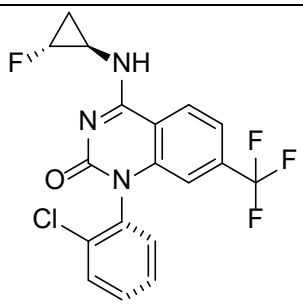
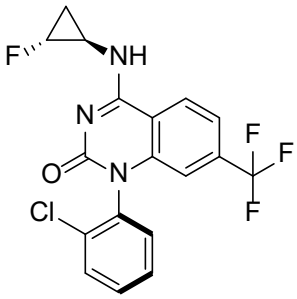
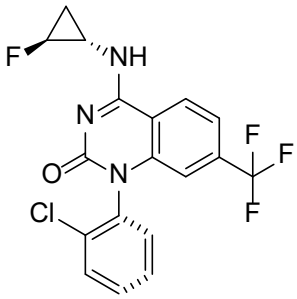
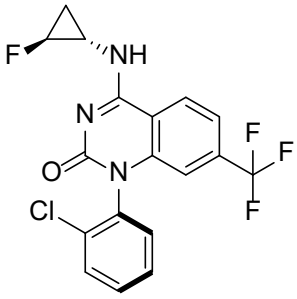
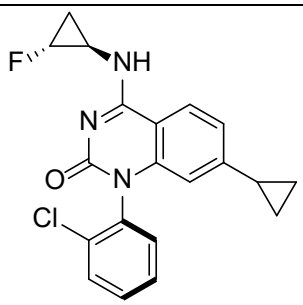
698		1-(2-clorofenil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, un único enantiómero/ atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H]$^+$ 411,3
699		4-amino-1-(2-bromofenil)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 356,1
700		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxi-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 356,35
701		4-amino-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H] $^+$ 342,31
702		7-ciclopropil-5-metoxi-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 366,44
703		4-amino-7-ciclopropil-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 322,36

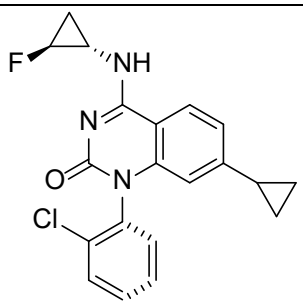
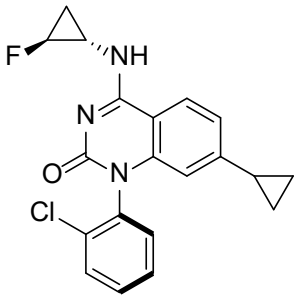
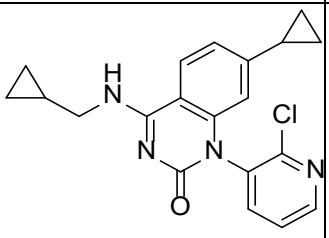
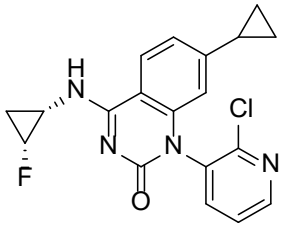
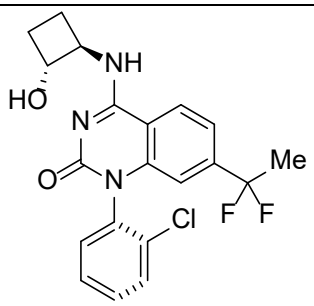
704		7-ciclopropil-5-metoxi-4-(metil-amino)-1-(piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 323,36
705		4-amino-7-ciclopropil-5-metoxi-1-(piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 309,36
706		7-ciclopropil-4-(piridin-4-ilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 369,39
707		1-(2-clorofenil)-4-(tiazol-4-ilamino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 424,2
708		1-(2-clorofenil)-4-((isoxazol-4-il-metil)amino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 422,3
709		1-(2-clorofenil)-4-((isoxazol-3-il-metil)amino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 422,3

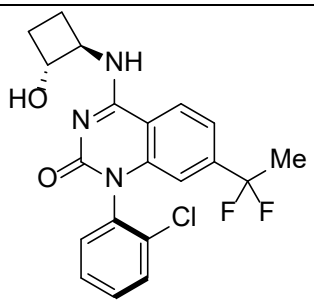
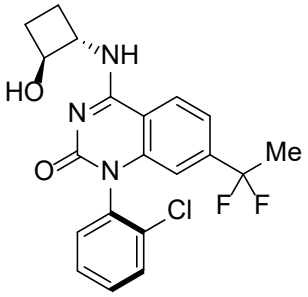
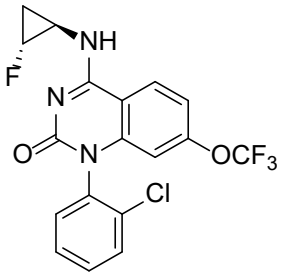
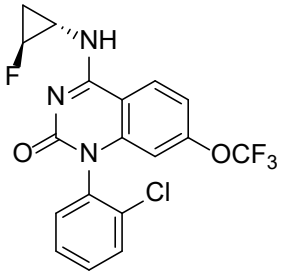
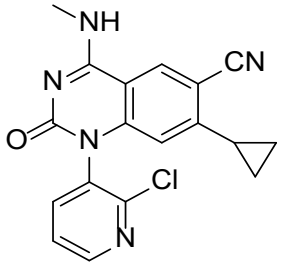
710		1-(2-clorofenil)-4-((isoxazol-5-il-metil)amino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 422,2
711		1-(2-clorofenil)-4-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)-7-(trifluoro-metil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$: 435,27
712		2-clorofenil)-4-(((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-7-(trifluoro-metil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 435,27
713		ciclopropil-4-(metilamino)-1-(pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 294,4
714		7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(pirimidin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 294,33
715		4-amino-1-(3-cloropiridin-2-il)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 313,3

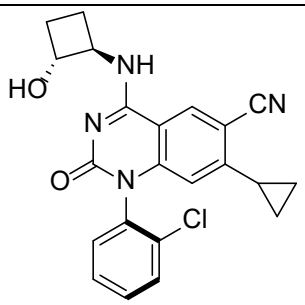
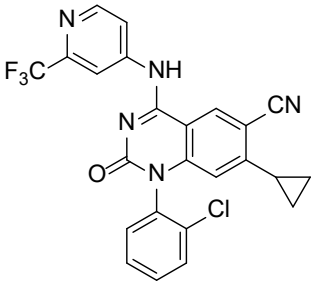
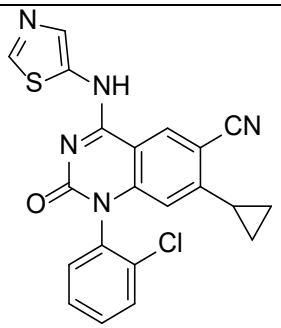
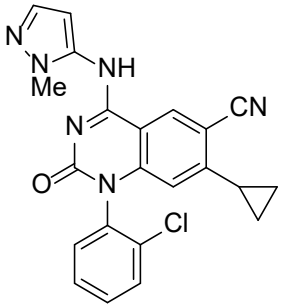
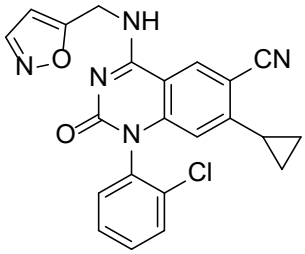
716		4-amino-7-ciclopropil-1-(pirazin-2-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 280,4
717		4-amino-7-ciclopropil-1-(pirimidin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 280,26
718		4-((trans-2-hidroxiciclobutil) amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 376,36
719		1-(2-bromofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona, un único atropisómero	*m/z* [M+H] 370,3
720		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isopropilamino)-5-metoxi quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 384,4
721		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(ciclopropilamino)-5-metoxi-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 382,35

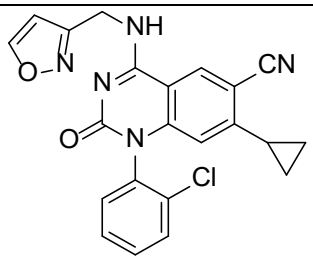
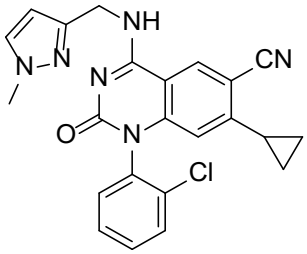
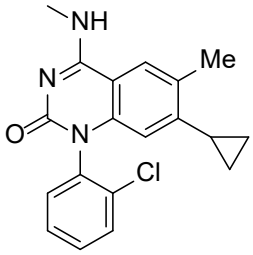
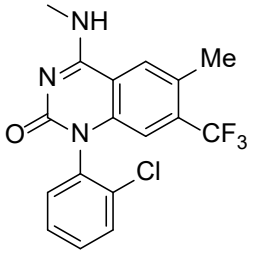
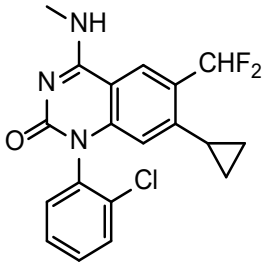
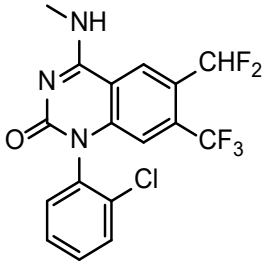
722		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil) amino)-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 400,33
723		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-5-metoxi-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 396,4
724		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((2,2-difluorociclopropil)metil)-amino)-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 432,4
725		1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 327,3
726		1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-metoxiquinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 328,3
727		1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-5-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 357,37

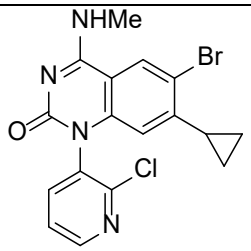
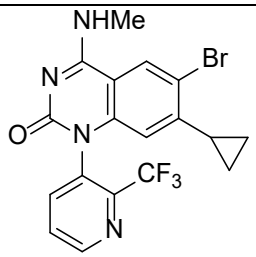
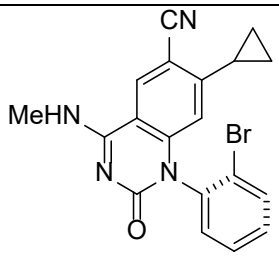
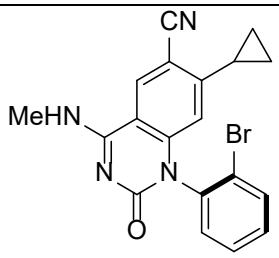
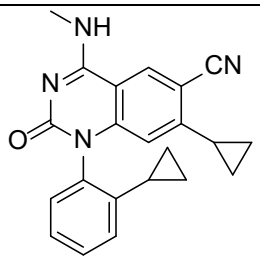
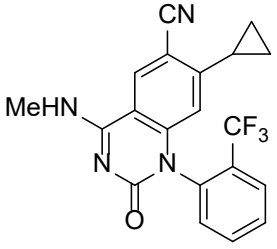
728		1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	m/z $[M+H]^+$ 398,3
729		1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	m/z $[M+H]^+$ 398,3
730		1-(2-clorofenil)-4-(((1R,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	m/z $[M+H]^+$ 398,3
731		1-(2-clorofenil)-4-(((1R,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	m/z $[M+H]^+$ 398,3
732		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	*m*/*z* $[M+H]^+$ 370,34

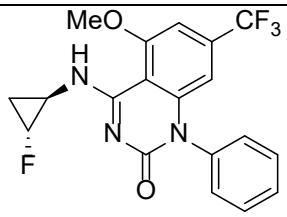
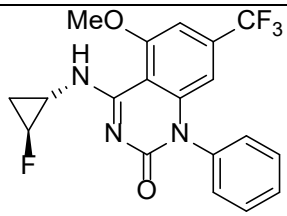
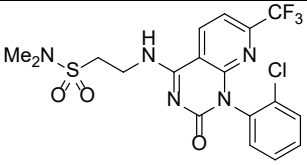
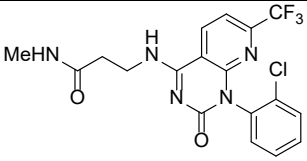
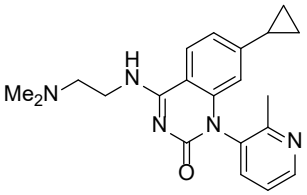
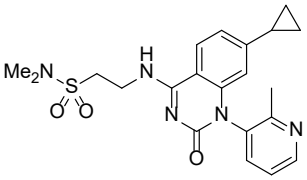
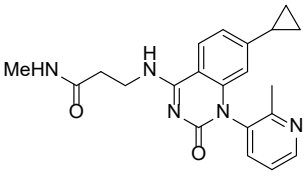
733		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H]$^+$ 370,34
734		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H]$^+$ 370,34
735		1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 367,4
736		1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil) amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 371,3
737		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-amino)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H]$^+$ 406,37

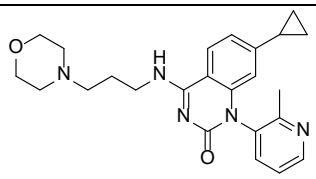
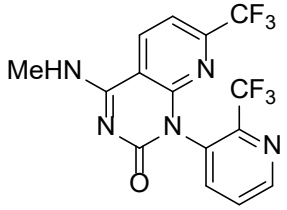
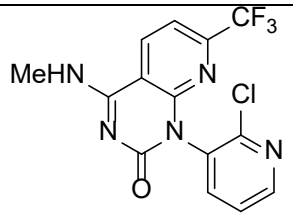
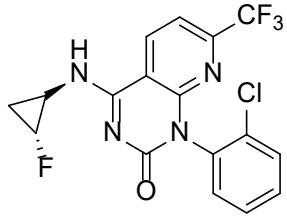
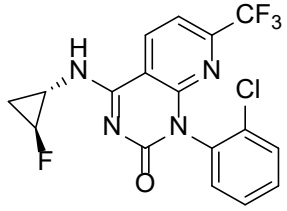
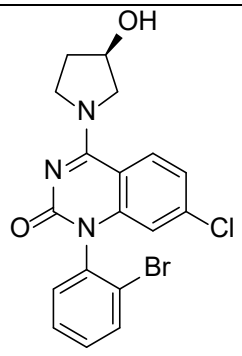
738		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-amino)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 406,37
739		1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)-amino)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 406,37
740		1-(2-clorofenil)-4-(((1R,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	m/z $[M+H]^+$ 414,3
741		1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	m/z $[M+H]^+$ 414,3
742		1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 352,4

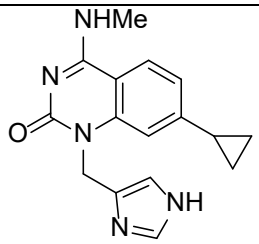
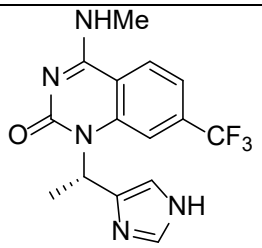
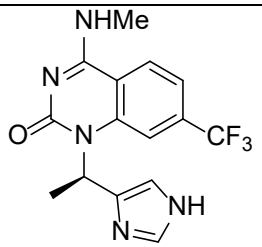
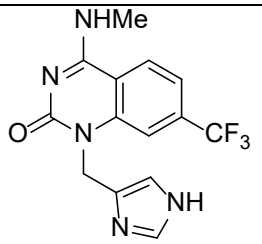
743		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo, un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 407,47
744		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)-amino)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 482,5
745		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-4-(tiazol-5-ilamino)-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 420,1
746		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 417,36
747		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((isoxazol-5-ilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 418,35

748		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 418,3
749		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* $[M+H]^+$ 431,38
750		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-6-metil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 340,34
751		1-(2-clorofenil)-6-metil-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 368,4
752		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-6-(difluorometil)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 376,4
753		1-(2-clorofenil)-6-(difluorometil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 404,4

754		6-bromo-1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 405,2
755		6-bromo-7-ciclopropil-4-(metil-amino)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* [M+H]$^+$ 439,4
756		1-(2-bromofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo, un único atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H]$^+$ 395,41
757		1-(2-bromofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo, un único atropisómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H]$^+$ 395,41
758		7-ciclopropil-1-(2-ciclopropilfenil)-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* [M+H]$^+$ 357,40
759		7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo	*m/z* [M+H]$^+$ 385,44

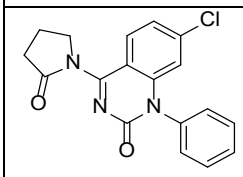
760		4-(((1R,2R)-2-fluorociclopropil)-amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 394,4
761		4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 394,4
762		2-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetiletansulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 454,19
763		3-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-4-il)amino)-N-metilpropanamida	*m/z* $[M+H]^+$ 426,4.
764		7-ciclopropil-4-((2-(dimetilamino)-etil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M-H]^+$ 362,52
765		2-((7-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-amino)-N,N-dimetiletan-1-sulfonamida	*m/z* $[M+H]^+$ 428,49
766		3-((7-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-amino)-N-metilpropanamida	*m/z* $[M+H]^+$ 378,47

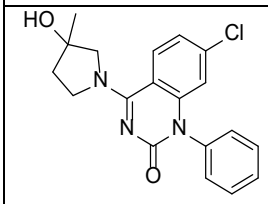
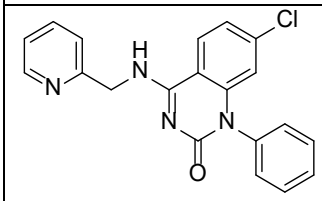
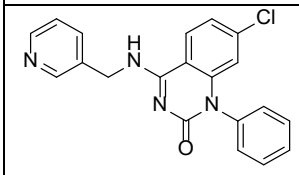
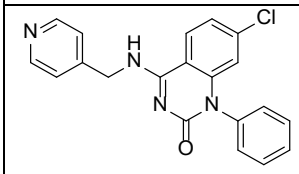
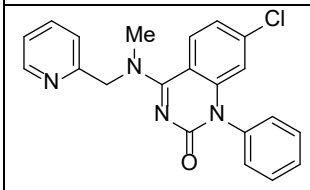
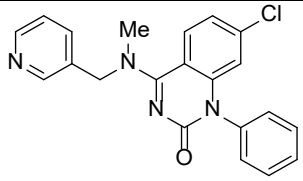
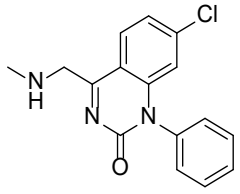
767		7-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4-((3-morfolinopropil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 420,31
768		4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 390,4
769		1-(2-cloropiridin-3-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-pirido[2,3-d]-pirimidin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 356,3
770		1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 399,4.
771		1-(2-clorofenil)-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	*m/z* $[M+H]^+$ 399,4
772		(R)-1-(2-bromofenil)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 420,0, 422,0

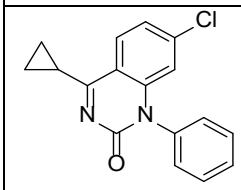
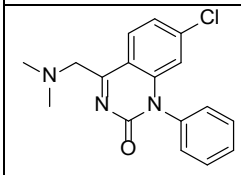
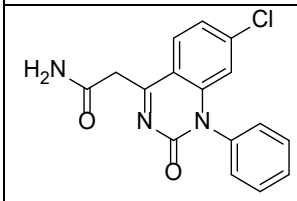
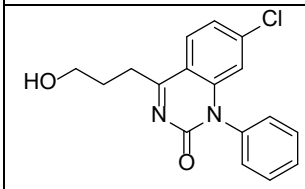
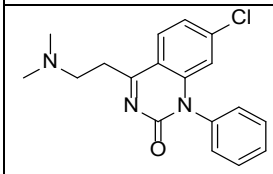
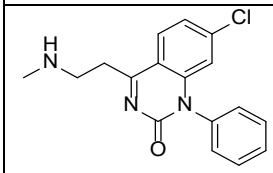
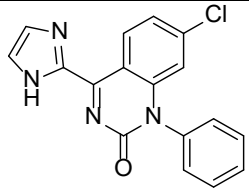
773		1-((1H-imidazol-4-il)metil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 294,4
774		(S)-1-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona, Un único enantiómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H] 338,3.
775		(R)-1-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida	*m/z* [M+H] 338,3
776		1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-6-(metiltio)-quinazolin-2(1H)-ona	*m/z* $[M+H]^+$ 324,35

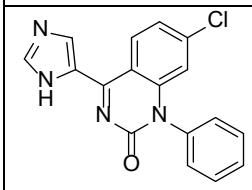
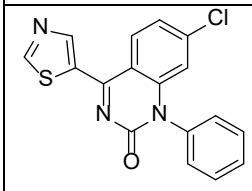
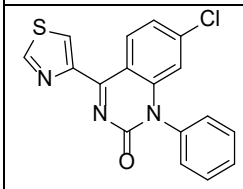
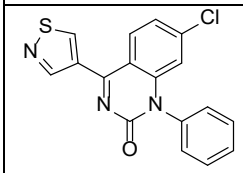
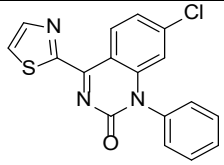
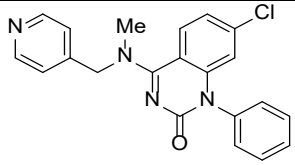
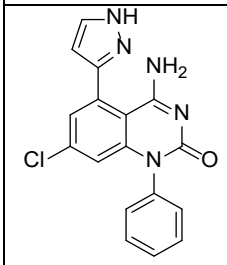
Otros compuestos conforme a la Fórmula (I) contemplados en la presente invención se muestran en la Tabla 2 a continuación:

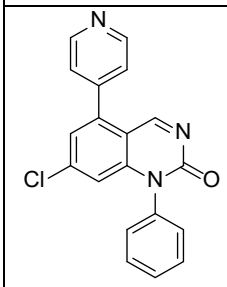
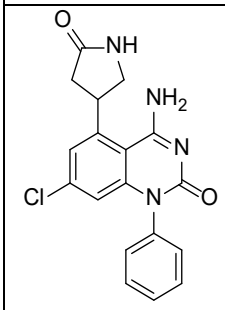
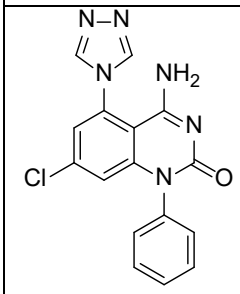
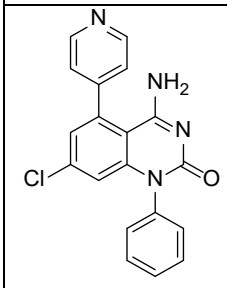
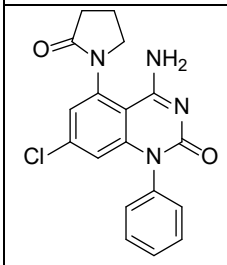
Tabla 2

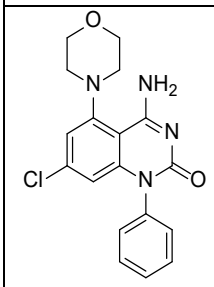
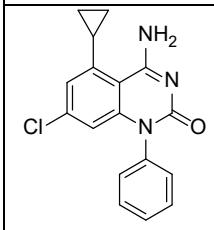
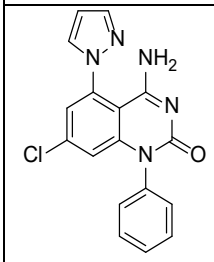
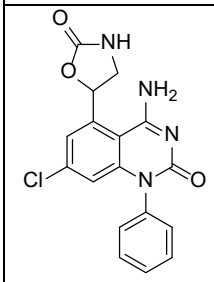
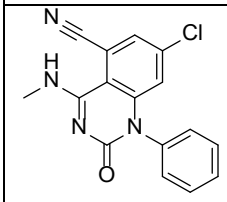
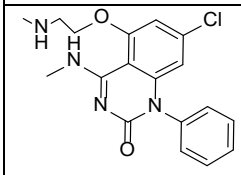
Estructura	Nombre
	7-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

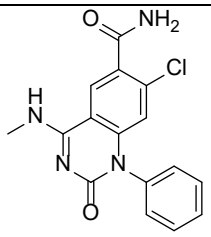
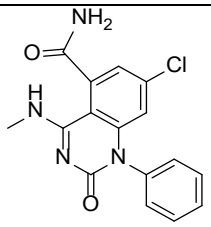
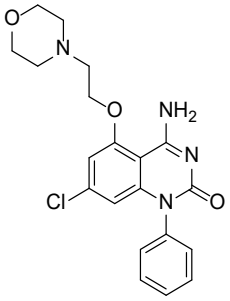
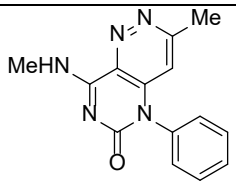
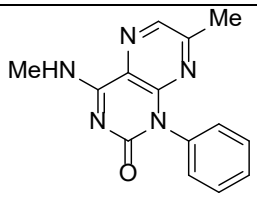
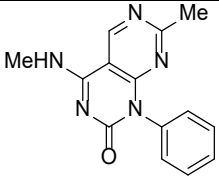
Estructura	Nombre
	7-cloro-4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-fenil-4-((piridin-3-ilmetil)amino-)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-fenil-4-((piridin-4-ilmetil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-((metilamino)metil)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

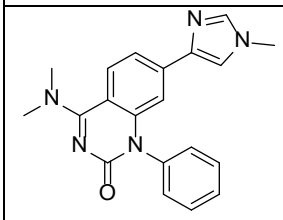
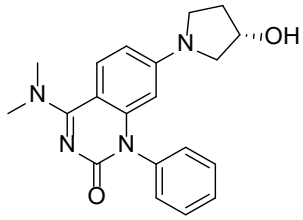
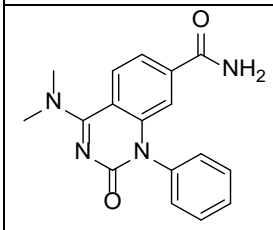
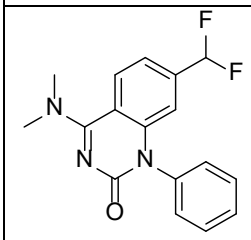
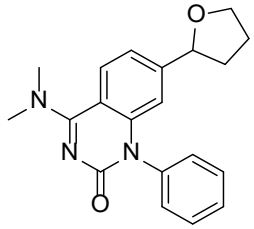
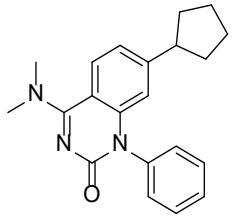
Estructura	Nombre
	7-cloro-4-ciclopropil-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-((dimetilamino)metil)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	2-(7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-4-il)acetamida
	7-cloro-4-(3-hidroxipropil)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(2-(dimetilamino)etil)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(2-(metilamino)etil)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(1H-imidazol-2-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

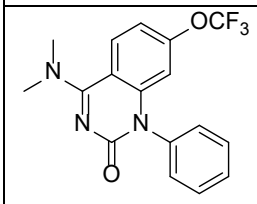
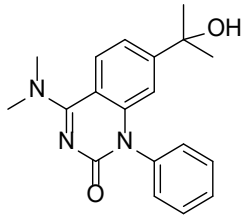
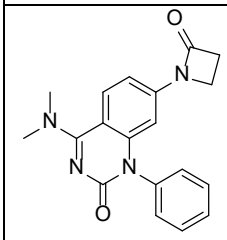
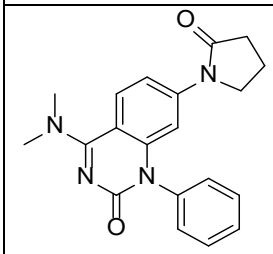
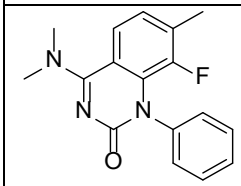
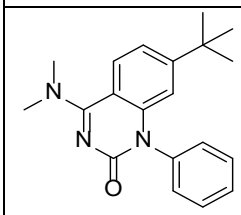
Estructura	Nombre
	7-cloro-4-(1H-imidazol-5-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-fenil-4-(tiazol-5-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-fenil-4-(tiazol-4-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(isotiazol-4-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-fenil-4-(tiazol-2-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metil(piridin-4-ilmetil)amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-cloro-1-fenil-5-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-2(1H)-ona

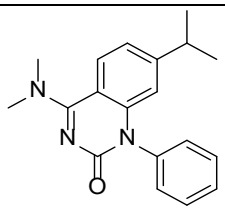
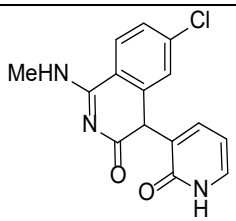
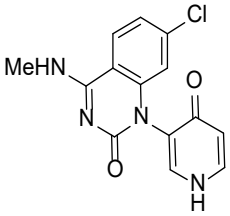
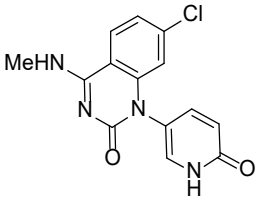
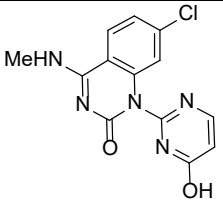
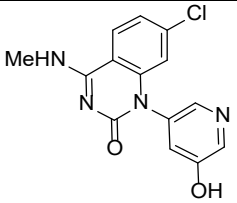
Estructura	Nombre
	7-cloro-1-fenil-5-(piridin-4-il)quinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-cloro-5-(5-oxopirrolidin-3-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-cloro-1-fenil-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)quinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-cloro-1-fenil-5-(piridin-4-il)quinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

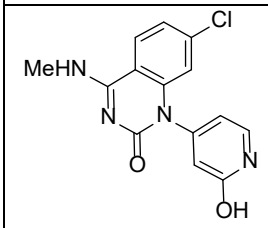
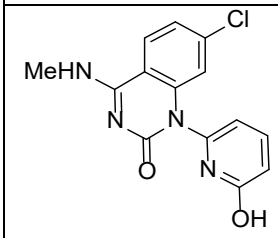
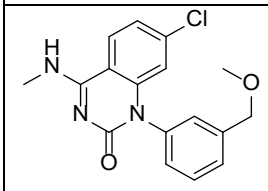
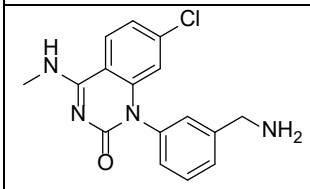
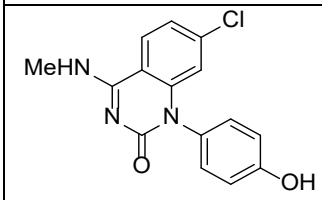
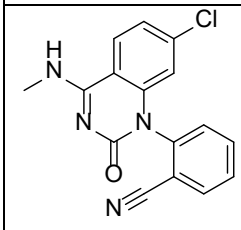
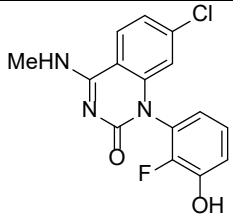
Estructura	Nombre
	4-amino-7-cloro-5-morfolino-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-cloro-5-ciclopropil-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-cloro-1-fenil-5-(1H-pirazol-1-il)quinazolin-2(1H)-ona
	5-(4-amino-7-cloro-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolin-5-il)oxazolidin-2-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo
	7-cloro-4-(metilamino)-5-(2-(metilamino)etoxi)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

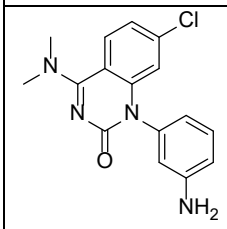
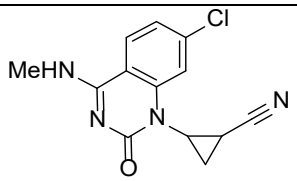
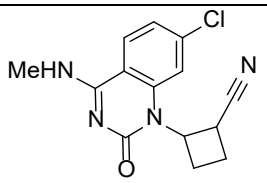
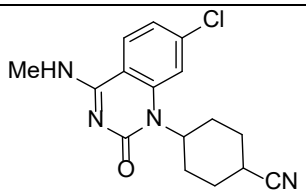
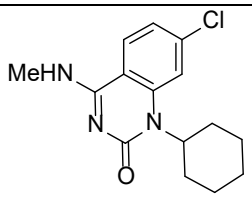
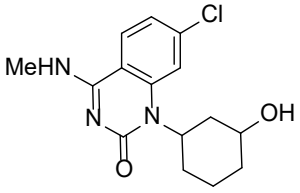
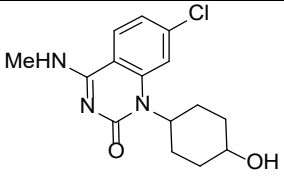
Estructura	Nombre
	7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolina-6-carboxamida
	7-cloro-4-(metilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolina-5-carboxamida
	4-amino-7-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	3-metil-8-(metilamino)-5-fenilpirimido[5,4-c]piridazin-6(5H)-ona
	7-metil-4-(metilamino)-1-fenilpteridin-2(1H)-ona
	7-metil-4-(metilamino)-1-fenilpirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

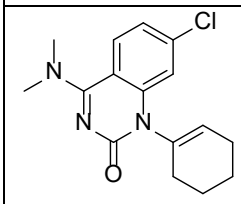
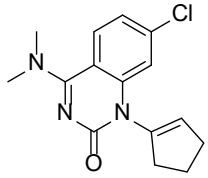
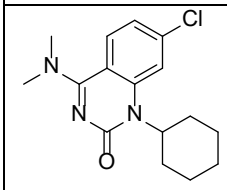
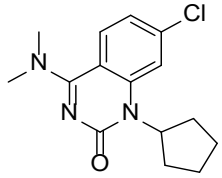
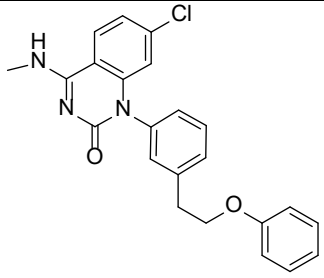
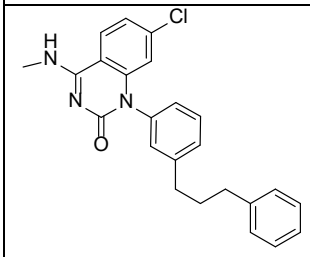
Estructura	Nombre
	4-(dimetilamino)-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona
	(S)-4-(dimetilamino)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-fenil-quinazolin-2(1H)-ona
	4-(dimetilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolina-7-carboxamida
	7-(difluorometil)-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-(dimetilamino)-1-fenil-7-(tetrahidrofuran-2-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopentil-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

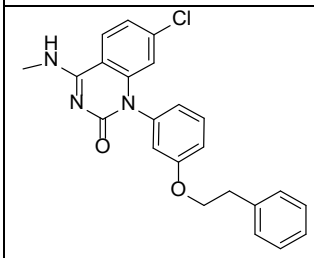
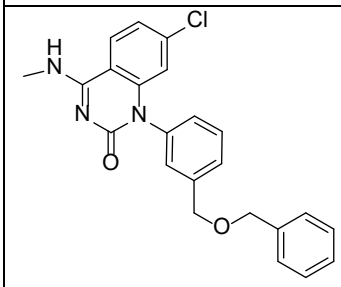
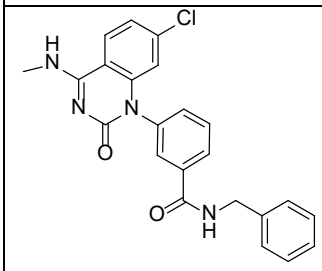
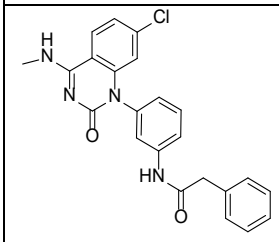
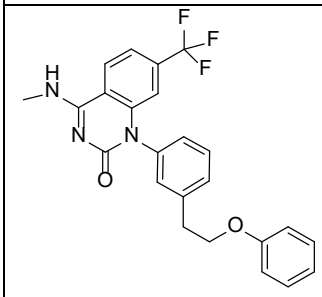
Estructura	Nombre
	4-(dimetilamino)-1-fenil-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona
	4-(dimetilamino)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-(dimetilamino)-7-(2-oxoazetidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-(dimetilamino)-7-(2-oxopirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	4-(dimetilamino)-8-fluoro-7-metil-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-(ter-butil)-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

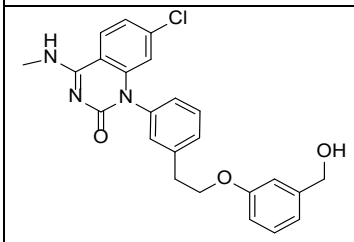
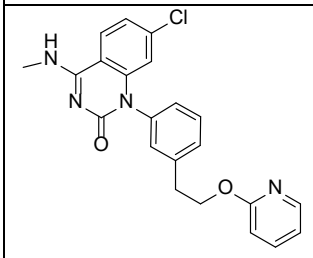
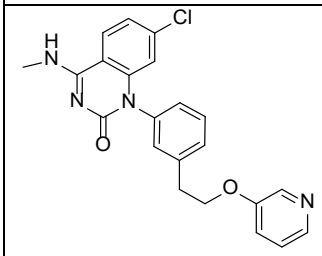
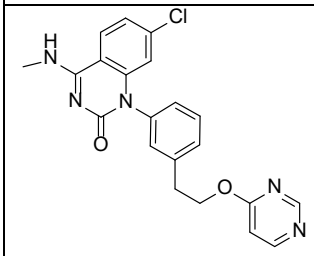
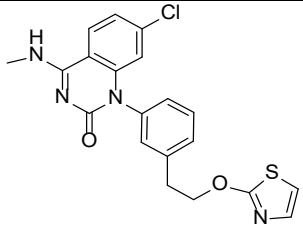
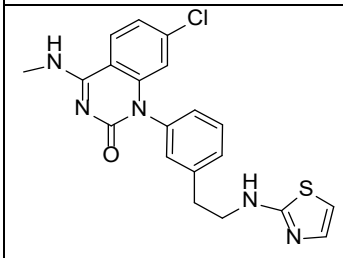
Estructura	Nombre
	4-(dimetilamino)-7-isopropil-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona
	6-cloro-1-(metilamino)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)isoquinolin-3(4H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(4-hidroxipirimidin-2-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona

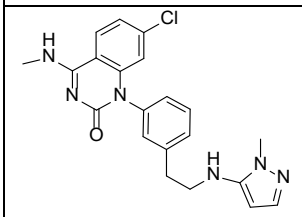
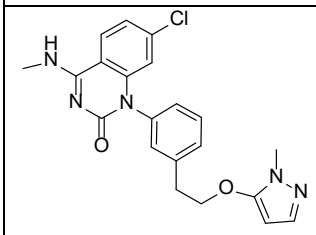
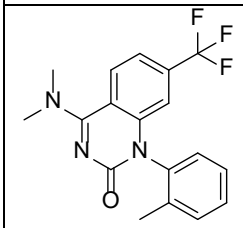
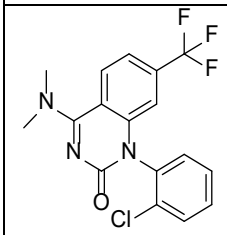
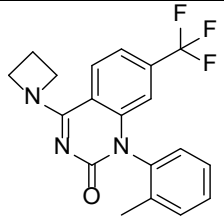
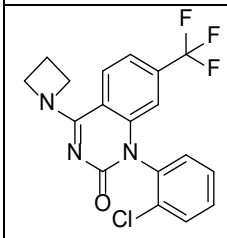
Estructura	Nombre
	7-cloro-1-(2-hidroxipiridin-4-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(6-hidroxipiridin-2-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(3-(metoximetil)fenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(3-(aminometil)fenil)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(4-hidroxifenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	2-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)benzonitrilo
	7-cloro-1-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona

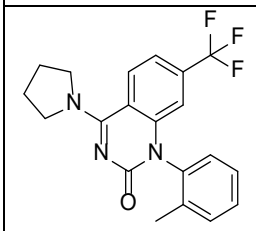
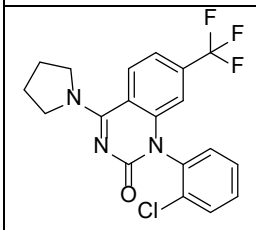
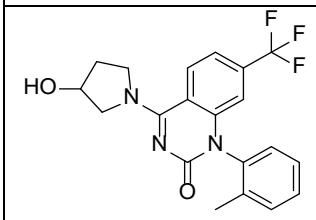
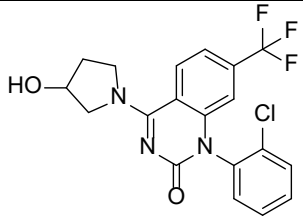
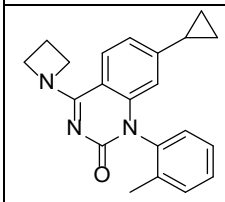
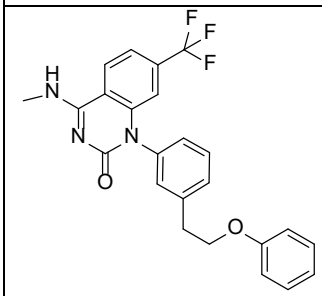
Estructura	Nombre
	1-(3-aminofenil)-7-cloro-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	2-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il-)ciclopropano-1-carbonitrilo
	2-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)-ciclobutano-1-carbonitrilo
	4-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)-ciclohexano-1-carbonitrilo
	7-cloro-1-ciclohexil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(3-hidroxiciclohexil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(4-hidroxiciclohexil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona

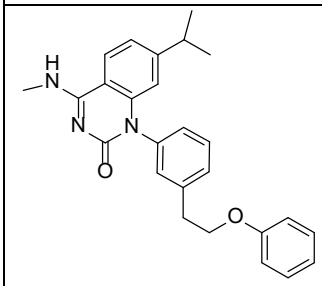
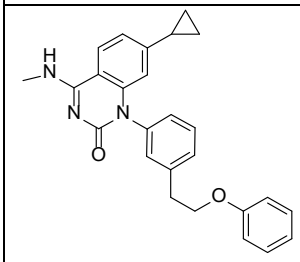
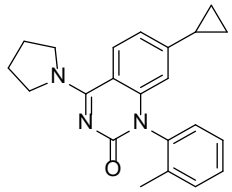
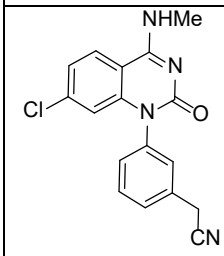
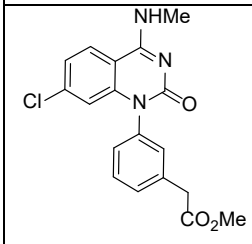
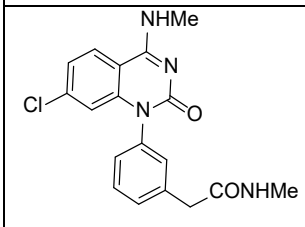
Estructura	Nombre
	7-cloro-1-(ciclohex-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-ciclohexil-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-ciclopentil-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-(2-fenoxietil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-(3-fenilpropil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona

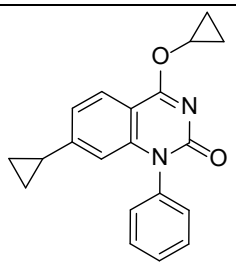
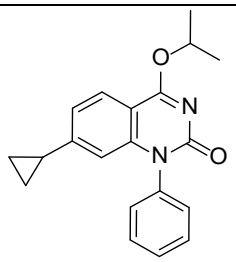
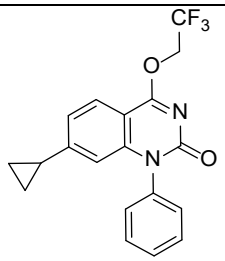
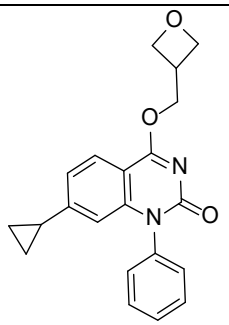
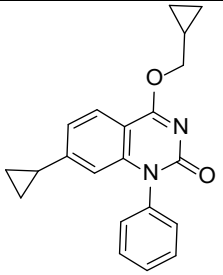
Estructura	Nombre
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-fenotoxifenil)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(3-((benciloxi)metil)fenil)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	N-bencil-3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)benzamida
	N-(3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)-2-fenilacetamida
	4-(metilamino)-1-(3-(2-fenoxietil)fenil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona

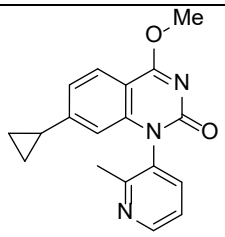
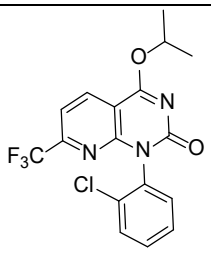
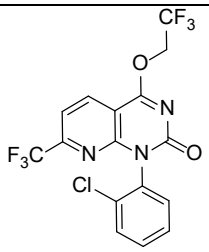
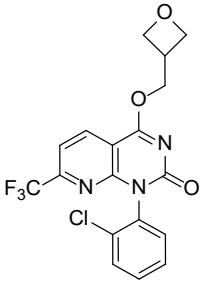
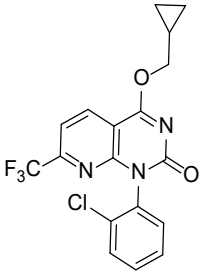
Estructura	Nombre
	7-cloro-1-(3-(2-(3-(hidroximetil)fenoxi)-etil)fenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-(2-(piridin-2-iloxi)etil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-(2-(piridin-3-iloxi)etil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-(2-(pirimidin-4-iloxi)etil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-(2-(tiazol-2-iloxi)etil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-(2-(tiazol-2-ilamino)etil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona

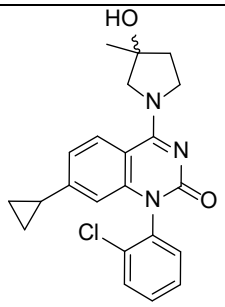
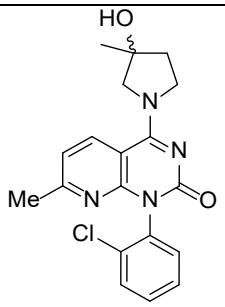
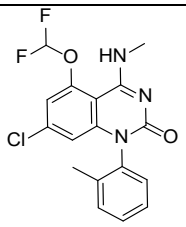
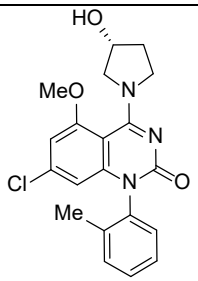
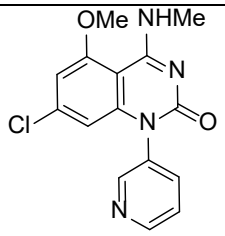
Estructura	Nombre
	7-cloro-1-(3-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)etil)fenil)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(3-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi)etil)fenil)-4-(metilamino)-quinazolin-2(1H)-ona
	4-(dimetilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(dimetilamino)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona
	4-(azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona
	4-(azetidin-1-il)-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona

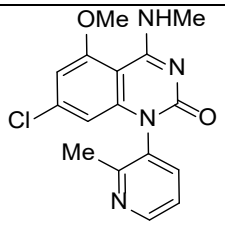
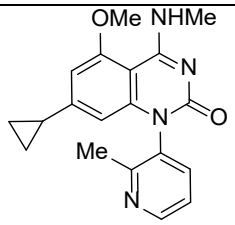
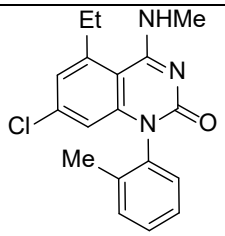
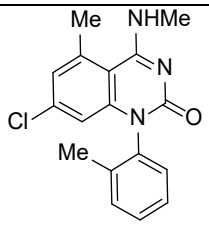
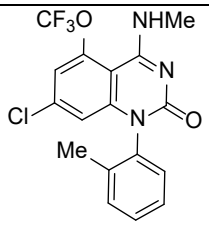
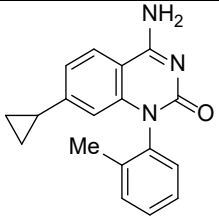
Estructura	Nombre
	4-(pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(pirrolidin-1-il)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona
	4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona
	4-(azetidin-1-il)-7-ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona
	4-(metilamino)-1-(3-(2-fenoxietil)fenil)-7-(trifluorometil)-quinazolin-2(1H)-ona

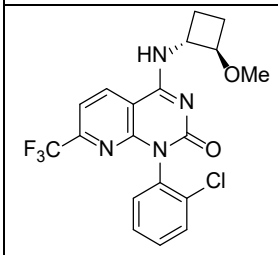
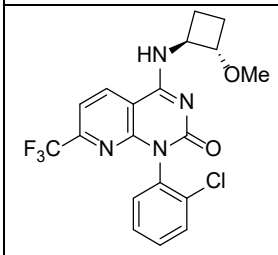
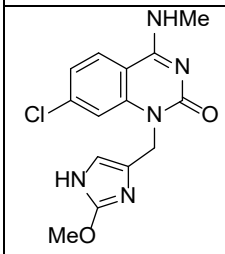
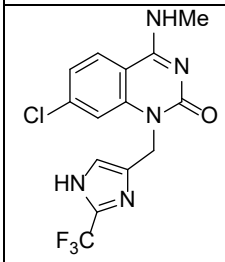
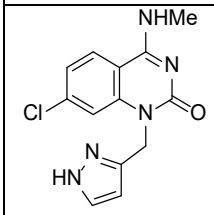
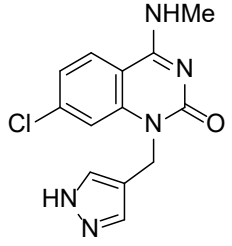
Estructura	Nombre
	7-isopropil-4-(metilamino)-1-(3-(2-fenoxietil)fenil)-quinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(3-(2-fenoxietil)fenil)-quinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-(pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona
	2-(3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)acetonitrilo
	2-(3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)acetato de metilo
	2-(3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)-N-metilacetamida

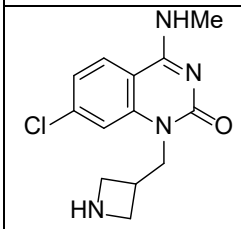
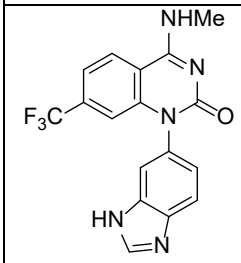
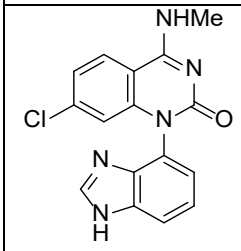
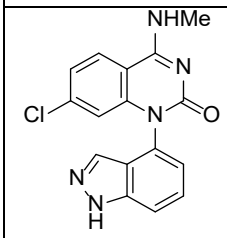
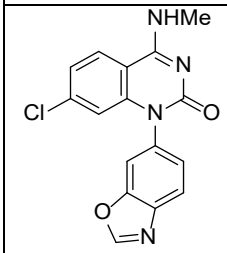
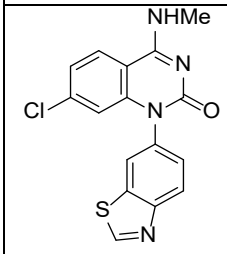
Estructura	Nombre
	4-ciclopropoxi-7-ciclopropil-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-isopropoxi-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-1-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

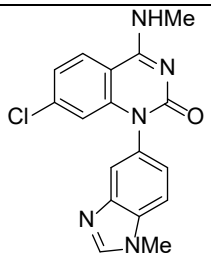
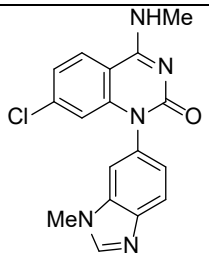
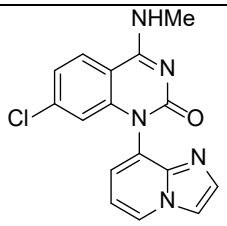
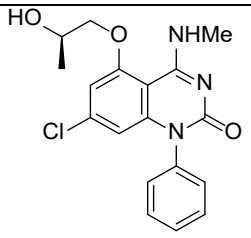
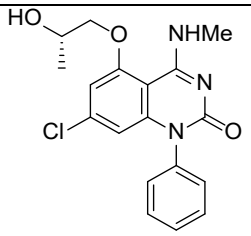
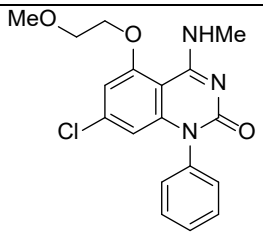
Estructura	Nombre
	7-ciclopropil-4-metoxi-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-isopropoxi-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(oxetan-3-ilmetoxi)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(ciclopropilmetoxi)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

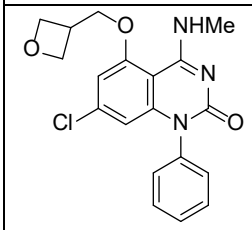
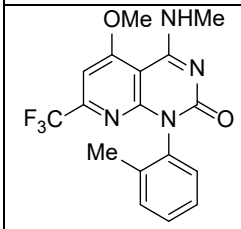
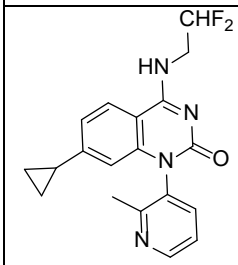
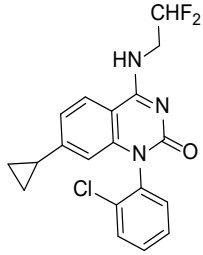
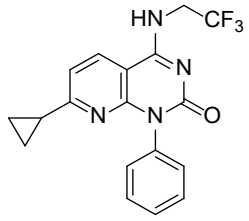
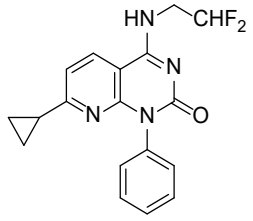
Estructura	Nombre
	1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-7-metilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	7-cloro-5-(difluorometoxi)-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona
	(R)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-5-metoxi-4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona

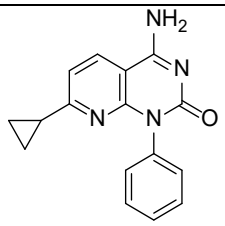
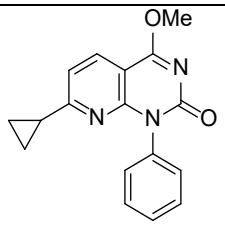
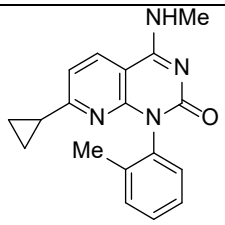
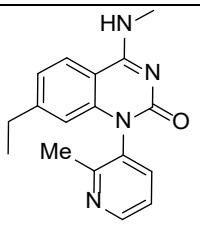
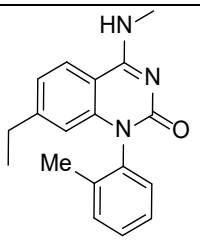
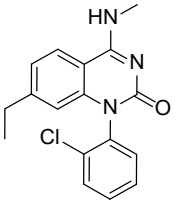
Estructura	Nombre
	7-cloro-5-metoxi-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-5-metoxi-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-5-etil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-5-metil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-5-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona
	4-amino-7-ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona

Estructura	Nombre
	1-(2-clorofenil)-4-(((1R,2R)-2-metoxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-metoxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-((2-metoxi-1H-imidazol-4-il)metil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-4-(metilamino)-1-((2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolin-2(1H)-ona
	1-((1H-pirazol-3-il)metil)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	1-((1H-pirazol-4-il)metil)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona

Estructura	Nombre
	1-(azetidin-3-ilmetil)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(1H-indazol-4-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(benzo[d]oxazol-6-il)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(benzo[d]tiazol-6-il)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona

Estructura	Nombre
	7-cloro-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona
	(R)-7-cloro-5-(2-hidroxipropoxi)-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	(S)-7-cloro-5-(2-hidroxipropoxi)-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	7-cloro-5-(2-metoxietoxi)-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

Estructura	Nombre
	7-cloro-4-(metilamino)-5-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona
	5-metoxi-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2,2-difluoroetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-1-fenil-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

Estructura	Nombre
	4-amino-7-ciclopropil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-metoxi-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona
	7-etil-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona
	7-etil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona
	1-(2-clorofenil)-7-etil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona

Formas de realización:

En las formas de realización adicionales 1 a 34 a continuación, la presente divulgación comprende:

1A. En la forma de realización 1A, se da a conocer un compuesto conforme a la Fórmula (IA'), (IA), (IIA') o (IIA) o una sal del mismo apta para uso farmacéutico, donde w, x, y, z, R^1 y R^2 son tal como se describen en la anterior Descripción Abreviada de la Invención. En una primera subrealización de la primera forma de realización, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee la estructura (IA). En una segunda subrealización de la primera forma de realización, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee la estructura (IIA). En una tercera subrealización de la primera forma de realización, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee la estructura (IA'). En una cuarta subrealización de la primera forma de realización, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee la estructura (IIA').

1. En la forma de realización 1, se da a conocer un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA') o una subrealización descrita en la presente memoria; o una sal del mismo apta para uso farmacéutico, donde w, x, y, z, R^1 y R^2 son tal como se describe en la anterior Descripción Abreviada de la Invención. En una primera subrealización de la primera forma de realización, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee la estructura (I). En una segunda subrealización de la primera forma de realización, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee la estructura (II).

2. En la forma de realización 2, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A o 1 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con R^d, R^e, y/o R^f; y

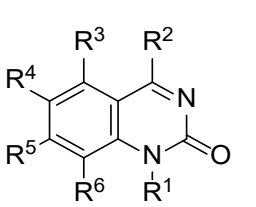
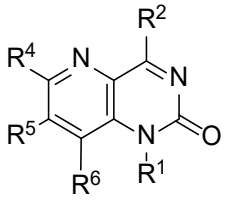
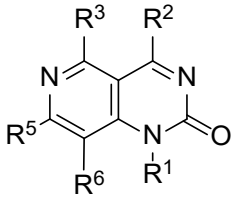
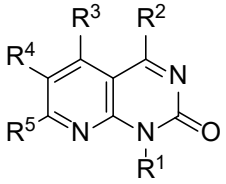
R^2 es alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o -X^b-R^{11}. En una primera subrealización de la forma de realización 2, R^2 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o R^{11}.

3. En la forma de realización 3, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A o 1 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, o aminosulfonilalquilo; y

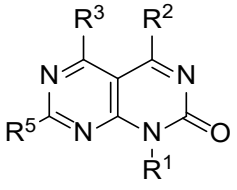
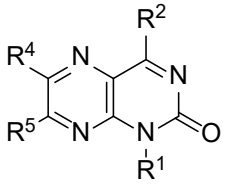
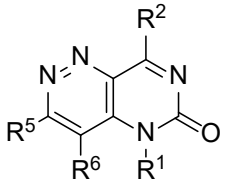
R^2 es alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o -X^b-R^{11}. En una primera subrealización de la forma de realización 3, R^2 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o R^{11}.

4. En la forma de realización 4, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A o 1 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f.

5. En la forma de realización 5, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A y 1 a 4 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), o (IIIg) a continuación:


,

,

,

,

(IIIa) (IIIb) (IIIc)(IIId)


,

,or


(IIIe) (IIIf)(IIIg)

En una primera subrealización de la forma de realización 5, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIIa). En una segunda subrealización de la forma de realización 5, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIIb). En una tercera subrealización de la forma de realización 5, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIIc). En una

cuarta subrealización de la forma de realización 5, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIId). En una quinta subrealización de la forma de realización 5, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIIe). En una sexta subrealización de la forma de realización 5, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIIf). En una séptima subrealización de la forma de realización 5, el compuesto o una sal del mismo apta para uso farmacéutico posee una estructura conforme a la fórmula (IIIg).

6. En la forma de realización 6, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A y 1 a 5 y las subrealizaciones allí contenidas (por ejemplo, compuestos conforme a las Fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) y (IIIg)), o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^2 es -NR^9R^{10}.

7. En la forma de realización 7, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A y 1 a 5 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^2 es -OR^8.

8. En la forma de realización 8, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A y 1 a 5 y las subrealizaciones allí contenidas o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^2 es R^{11}.

9. En la forma de realización 9, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A y 1 a 5 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^2 es –(alquileno)-R^{11}. En una primera subrealización de la forma de realización 9, alquileno es metileno o etileno. En una segunda forma de realización de la forma de realización 9 alquileno es metileno.

10. En la forma de realización 10, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A y 1 a 6 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^9 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, o trideuterometilo. En una primera subrealización de la forma de realización 10, R^9 es hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo. En una segunda subrealización de la forma de realización 10, R^9 es hidrógeno, metilo, o ciclopropilo. En una tercera subrealización de la forma de realización 4, R^9 es hidrógeno. En una cuarta subrealización de la forma de realización 10, R^9 es metilo. En una quinta subrealización de la forma de realización 10, R^9 es ciclopropilo. En una sexta subrealización de la forma de realización 10, R^9 es hidrógeno o metilo. En una séptima subrealización de la forma de realización 10, R^9 es tri-deuterometilo.

11. En la forma de realización 11, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A y 1 a 6 y 10 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel donde] R^{10} es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, o dialquilaminocarbonilalquilo, preferentemente R^{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, o dialquilaminocarbonilalquilo. En una primera subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es hidrógeno. En una segunda subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es alquilo, preferentemente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, o ter-butilo, preferentemente metilo. En una tercera subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es haloalquilo, preferentemente 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo. En una cuarta subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es hidroxialquilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, o dihidroxipropilo. En una quinta subrealización de la forma de realización 5, R^{10} es aminoalquilo, preferentemente aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, o dietilaminoetilo. En una sexta subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es alcoxialquilo, preferentemente metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, o etoxipropilo. En una séptima subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo, preferentemente acetilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, o dietilaminocarbonilo. En una octava subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es alquilaminocarbonilalquilo o dialquilaminocarbonilalquilo, preferentemente metilaminocarbonilmetilo o dimetilaminocarbonilmetilo. En una novena subrealización de la forma de realización 11, R^{10} es trideuterometilo.

12. En la forma de realización 12, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 5 y 7 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo. En una primera subrealización de la forma de realización 12, R^8 es alquilo, preferentemente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, o ter-butilo. En una segunda subrealización de la forma de realización 12, R^8 es haloalquilo, preferentemente trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo. En una tercera subrealización de la forma de realización 12, R^8 es hidroxialquilo, preferentemente 2-hidroxietilo, hidroxipropilo, o dihidroxipropilo. En una cuarta subrealización de la forma de realización 12, R^8 es aminoalquilo, preferentemente aminoetilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, o dietilaminoetilo. En una quinta subrealización de la forma de realización 12, R^8 es alcoxialquilo, preferentemente metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, o etoxipropilo.

13. En la forma de realización 13, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 7, y 10, y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, o espirocicloalquilalquilo. En una primera subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo, donde cada anillo considerado en forma independiente puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. En una segunda subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo, donde cada anillo considerado en forma independiente puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de metilo, fluoro, o ciano. En una tercera subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquilalquilo, preferentemente ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, o ciclohexiletilo, al anillo en cada grupo, considerado en forma independiente, puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. En una cuarta subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquiloxialquilo, preferentemente ciclopropiloxietilo, ciclobutiloxietilo, ciclopentiloxietilo, o ciclohexiloxietilo, preferentemente ciclopropiloxietilo, al anillo en cada grupo, considerado en forma independiente, puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano. En una quinta subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquilo en puente o cicloalquilalquilo en puente. En una sexta subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son espirocicloalquilo, o espirocicloalquilalquilo. En una séptima subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquilo o cicloalquilalquilo, preferentemente ciclopropilo o ciclopropilmetilo, donde cada anillo considerado en forma independiente puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, o ciano. En una octava subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son ciclopropilo o ciclopropilmetilo, donde cada anillo considerado en forma

independiente puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de metilo, fluoro, o ciano. En una novena subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclopropilo, (cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutilo, (cis)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutilo, 1-cianociclobutilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropmetilo, 1-fluorociclopropmetilo, (trans)-3-hidroxi-1-metilciclobutilo, (cis)-3-cianociclobutilo, 1-metilciclobutilo, (cis)-3-hidroxiciclobutilo, (trans)-3-hidroxiciclobutilo, (trans)-3-cianociclobutilo, (2S,1R)-2-hidroxiciclobutilo, (1S,2S)-2-hidroxiciclobutilo, (1S,2R)-2-hidroxiciclobutilo, (1R,2R)-2-hidroxiciclobutilo, (1R,2R)-2-fluorociclopropilo, 1-fluorociclopropilmetilo, (1S,2R)-2-fluorociclopropilo, (1R,2S)-2-fluorociclopropilo, (1S,2S)-2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, (R)-1-ciclopropiletilo, o 2,2-difluorociclopropilmetilo. En una décima subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclopropilo, (cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutilo, (cis)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutilo, 1-cianociclobutilo, (trans)-3-hidroxi-1-metilciclobutilo (cis)-3-cianociclobutilo, 1-metilciclobutilo, (cis)-3-hidroxiciclobutilo, (trans)-3-hidroxiciclobutilo, (trans)-3-cianociclobutilo, (2S,1R)-2-hidroxiciclobutilo, (1S,2S)-2-hidroxiciclobutilo, (1S,2R)-2-hidroxiciclobutilo, (1R,2R)-2-hidroxiciclobutilo, (1R,2R)-2-fluorociclopropilo, (1S,2R)-2-fluorociclopropilo, (1R,2S)-2-fluorociclopropilo, (1S,2S)-2-fluorociclopropilo, o 2,2-difluorociclopropilo. En una decimoprimera subrealización de la forma de realización 13, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropmetilo, 1-fluorociclopropmetilo, 1-fluorociclopropilmetilo, (R)-1-ciclopropiletilo, o 2,2-difluorociclopropilmetilo.

14. En la forma de realización 14, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 7 y 10, y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son fenilo o fenilalquilo (preferentemente bencilo o fenetilo) donde fenilo, en sí mismo o como parte de aralquilo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l.

15. En la forma de realización 15, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1 a 7 y 10 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heteroarilo o heteroaralquilo, donde heteroarilo, en sí mismo o como parte de heteroaralquilo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una primera subrealización de la forma de realización 15, R^8 y R^{10} son heteroarilo a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, e indazolilo, preferentemente pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidin[ilo], pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, indolilo, e indazolilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una segunda subrealización de la forma de realización 15, R^8 y R^{10} son heteroaralquilo a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de pirazolilmetilo, pirazoliletilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, piridazinilmetilo, piridaziniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, indazolilmetilo e indazoliletilo, preferentemente pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, piridazinilmetilo, piridaziniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, indazolilmetilo e indazoliletilo, preferentemente pirazolilmetilo o piridinilmetilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una tercera subrealización de la forma de realización 15, R^8 y R^{10} 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, isoxazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo, 3-metoxiisoxazol-5-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-(difluorometil)piridin-4-ilo, 2-(difluorometoxi)piridin-4-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 3-cianopiridin-4-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 3-cloropiridin-4-ilo, 2-(trifluorometil)piridin-4-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1-metilpirazol-3-ilmetilo, 3-metoxiisoxazol-5-ilmetilo, oxazol-2-ilmetilo, oxazol-4-ilmetilo, oxazol-5-ilmetilo, isoxazol-3-ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo, isoxazol-5-ilmetilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilmetilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, o piridin-2-ilmetilo.

16. En la forma de realización 16, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 7 y 10 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una primera subrealización de la forma de realización 16, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heterociclilo, preferentemente oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una segunda subrealización de la forma de realización 16, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heterociclilalquilo, preferentemente oxetanilmetilo, oxetaniletilo, azetidinilmetilo, azetidiniletilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, morfolinilmetilo, o morfoliniletilo, [donde] cada anillo no está

sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una tercera subrealización de la forma de realización 16, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heterocicliloxialquilo que no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una cuarta subrealización de la forma de realización 16, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente. En una quinta subrealización de la forma de realización 16, R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo.

17. En la forma de realización 17, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 5, 8, y 9 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^{11} es heterociclilo que no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o. En una primera subrealización de la forma de realización 17, R^{11} es oxetanilo, azetidinilo, 2-oxoazetidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, preferentemente azetidin-1-ilo, 2-oxoazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o. En una segunda subrealización de la forma de realización 17, R^{11} es azetidin-1-ilo, 4-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-metilaminocarbonilazetidin-1-ilo, 4-dimetilaminocarbonilazetidin-1-ilo, 2-hidrometilazetidin-1-ilo, 2-metilazetidin-1-ilo, 2-oxoazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-carboxipiperidin-1-ilo, 2-aminocarbonilpiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo. En una tercera subrealización de la forma de realización 17, R^{11} es 3-hidroxipirrolidin-1-ilo.

18. En la forma de realización 18, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 5, 8, y 9, y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^{11} es cicloalquilo. En una primera subrealización de la forma de realización 18, R^{11} es cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo, donde cada anillo considerado en forma independiente puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, alcoxi, hidroxi, o ciano.

19. En la forma de realización 19, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 5, 8 y 9 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^{11} es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l. En una primera subrealización de la forma de realización 19, R^{11} es pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, e indazolilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido

con R^j, R^k, y/o R^l. En una segunda subrealización de la forma de realización 19, R^{11} es pirazolilo, imidazolil-2-ilo, imidazolil-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, o isotiazol-4-ilo.

20. En la forma de realización 20, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 5 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^2 es hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo.

21. En la forma de realización 21, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 20 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^4 y R^6 considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, bromo, metoxi, metilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonilo, o dimetilaminocarbonilo. En una primera subrealización de la forma de realización 21, R^4 es hidrógeno, fluoro, metoxi, ciano y R^6 es hidrógeno. En una segunda subrealización de la forma de realización 21, R^4 y R^6 son hidrógeno. En una segunda subrealización de la forma de realización 21, R^4 y R^6 son hidrógeno. En una tercera subrealización de la forma de realización 21, R^4 y R^6 considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, metilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonilo, o dimetilaminocarbonilo. En una quinta subrealización de la forma de realización 21, R^4 es hidrógeno, fluoro, bromo, metilo, metoxi, o ciano y R^6 es hidrógeno.

22. En la forma de realización 22, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 21 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^5 es alquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, heterocicliloxialquilamino, preferentemente R^5 es alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo. En una primera subrealización de la forma de realización 22, R^5 es metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, ciclopentilo, ciano, metilsulfonilo, metilamino, o dimetilamino.

En una segunda subrealización de la forma de realización 22, R^5 es hidroximetiloxi, hidroxietiloxi, hidroximetilamino, hidroxietilamino, aminoetiloxi, metilaminoetiloxi, dimetilaminoetiloxi, dietilaminoetiloxi, aminoetilamino, metilaminoetilamino, dimetilaminoetilamino, o dietilaminoetilamino. En una tercera subrealización de la forma de realización 22, R^5 es heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirazolilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo. En una cuarta subrealización de la forma de realización 22, R^5 es heterociclilo de 4 o 6 miembros, preferentemente oxetan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxoazetidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^a y/o R^b. En una quinta subrealización de la forma de realización 22, R^5 es halo, alquilo, haloalquilo, o cicloalquilo. En una sexta subrealización de la forma de realización 22, R^5 es cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, o ciclopropilo. En una séptima subrealización de la forma de realización 22, R^5 es trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, o ciclopropilo. En una octava subrealización de la forma de realización 22, R^5 es cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, o ciclopropilo.

23. En la forma de realización 23, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclioxialcoxi, heterociclioxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo. En una primera subrealización de la forma de realización 23, R^3 es hidrógeno. En una segunda subrealización de la forma de realización 23, R^3 es metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, aminocarbonilo, metilamino, o dimetilamino. En una tercera subrealización de la forma de realización 23, R^3 es hidroximetiloxi, hidroxietiloxi, hidroximetilamino, hidroxietilamino, aminoetiloxi, metilaminoetiloxi, dimetilaminoetiloxi, dietilaminoetiloxi, aminoetilamino, metilaminoetilamino, dimetilaminoetilamino, o dietilaminoetilamino. En una cuarta subrealización de la forma de realización 23, R^3 es heteroarilo, preferentemente heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo,

isoxazolilo, piridinilo, o pirimidinilo, [donde] cada anillo o bien no está sustituido o bien está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c. En una quinta subrealización de la forma de realización 23, R^3 es heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c. En una sexta subrealización de la forma de realización 3, R^3 es oxopirrolidinilo, morfolin-4-ilo, o 2-morfolin-4-iletiloxi. En una quinta subrealización de la forma de realización 23, R^3 es hidrógeno o metoxi. En una octava subrealización de la forma de realización 23, cuando R^3 es un grupo de la segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta subrealización, entonces R^2 es amino o metilamino, R^4 y R^6 son hidrógeno y R^5 es distinto de hidrógeno.

24. En la forma de realización 24, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 3, 5 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es alquilo, preferentemente metilo, etilo, o isopropilo.

25. En la forma de realización 25, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 3, 5 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es haloalquilo, preferentemente trifluorometilo.

26. En la forma de realización 26, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 3, 5 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, o aminosulfonilalquilo.

27. En la forma de realización 27, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 2, 4 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, o espirocicloalquilo. En una primera subrealización de la forma de realización 27, R^7 es cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, hidroxi, alcoxi, ciano o halo. En una primera subrealización de la forma de realización 27, R^7 es cicloalquenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, hidroxi, alcoxi, ciano o halo.

28. En la forma de realización 28, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 2, 4 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del

mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es arilo que no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^f se selecciona a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido. En una primera subrealización de la forma de realización 28, R^7 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f. En una segunda subrealización de la forma de realización 28, R^7 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona a partir de hidroxi, fluoro, cloro, ciano o metilo. En una tercera subrealización de la forma de realización 28, R^7 es fenilo que está sustituido con R^d , R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona a partir de hidroxi, fluoro, cloro, ciano o metilo y donde R^d, R^e, y/o R^f están unidos a átomos de carbono del anillo de fenilo que se encuentran en la posición orto o meta respecto al átomo de carbono de anillo de fenilo unido al nitrógeno de la quinazolona. En una cuarta subrealización de la forma de realización 28, R^7 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con R^e y/o R^f donde R^e es metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f es fluoro, cloro, ciano o metilo y donde R^f está unido [al átomo de carbono] del anillo de fenilo que se encuentra en la posición orto respecto al átomo de carbono de anillo de fenilo unido al nitrógeno de la quinazolona. En una quinta subrealización de la forma de realización 28, R^7 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con R^f donde R^f es fluoro, cloro, bromo, o metilo y donde R^f está unido [al átomo de carbono] del anillo de fenilo que se encuentra en la posición orto respecto al átomo de carbono de anillo de fenilo unido al nitrógeno de la quinazolona.

29. En la forma de realización 28, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 2, y 4 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^f se selecciona a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido. En una primera subrealización de la forma de realización 29, R^7 es anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo, el cual no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f. En una segunda subrealización de la forma de realización 29, R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi,

etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona a partir de hidroxi, fluoro, cloro, ciano o metilo. En una tercera subrealización de la forma de realización 29, R^d , R^e, y/o R^f donde R^d y R^e a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona a partir de hidroxi, fluoro, cloro, ciano o metilo y donde R^d , R^e, y/o R^f están unidos a átomos de carbono en el anillo heteroarilo que se encuentran en la posición orto o meta respecto al átomo de carbono del anillo heteroarilo unido al nitrógeno de la quinazolona. En una cuarta subrealización de la forma de realización 29, R^7 es piridinilo o pirimidinilo, preferentemente piridin-3-ilo o pirimidin-4-ilo, el cual no está sustituido o está sustituido con R^e y/o R^f donde R^e es metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f es fluoro, cloro, ciano o metilo y donde R^f está unido [al átomo de carbono] del anillo de piridinilo o pirimidinilo que se encuentra en la posición orto respecto al átomo de carbono de anillo de fenilo unido al nitrógeno de la quinazolona. En una quinta subrealización de la forma de realización 29, R^7 es piridinilo, preferentemente piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, el cual no está sustituido o está sustituido con R^f donde R^f es fluoro, cloro, o metilo y donde R^f está unido [al átomo de carbono] del anillo de piridinilo que se encuentra en la posición orto respecto al átomo de carbono de anillo de fenilo unido al nitrógeno de la quinazolona.

30. En la forma de realización 30, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 2, y 4 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^f se selecciona a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido. En una primera subrealización de la forma de realización 30, R^7 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, o morfolinilo, [donde] cada anillo considerado en forma independiente no está sustituido o está sustituidocon R^d, R^e, y/o R^f. En una segunda subrealización de la forma de realización 30, R^7 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, o morfolinilo, [donde] cada anillo considerado en forma independiente no está sustituido o está sustituidocon R^d, R^e, y/o donde R^d, R^e, y/o R^f a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, hidroxi, metilsulfonilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo.

31. En la forma de realización 31, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 2, y 4 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del

mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es arilo que está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^f es $-X^c-R^{12}$ donde X^c es alquileno o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido. En una primera subrealización de la forma de realización 28, R^7 es fenilo sustituido con R^d, R^e, y/o R^f. En una segunda subrealización de la forma de realización 28, R^7 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con R^d , R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona a partir de 2-feniloxietilo, 2-fenilaminoetilo, 2-feniletiloxi, o 2-fenilaminoetilo donde fenilo opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de metilo, fluoro, cloro, metoxi, hidroxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi. En una tercera subrealización de la forma de realización 31, R^f está unido al átomo de carbono del anillo de fenilo que se encuentran en la posición orto o meta respecto al átomo de carbono de anillo de fenilo unido al nitrógeno de la quinazolona.

32. En la forma de realización 32, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 2, y 4 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es R^7 donde R^7 es heteroarilo que está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^f es $-X^c-R^{12}$ donde X^c es alquileno o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido. En una primera subrealización de la forma de realización 32, R^7 es anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo, el cual no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f. En una segunda subrealización de la forma de realización 32, R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona a partir de 2-feniloxietilo, 2-fenilaminoetilo, 2-feniletiloxi, o 2-fenilaminoetilo, donde fenilo opcionalmente está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de metilo, fluoro, cloro, metoxi, hidroxi, trifluorometilo, o trifluorometoxi. En una tercera subrealización de la forma de realización 32, R^f está unido a un átomo de carbono del anillo heteroarilo que se encuentran en la posición orto o meta respecto al átomo de carbono del anillo heteroarilo unido al nitrógeno de la quinazolona.

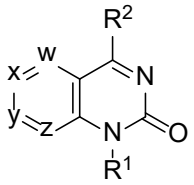
33. En la forma de realización 33, el compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 1A, 1, 2, 4 a 23 y las subrealizaciones allí contenidas, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico es [aquel en el cual] R^1 es $-X^a-R^7$ donde X^a es alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo,

heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f.

Debe entenderse que todas las formas de realización que se muestran más arriba incluyen todas las combinaciones de formas de realización y las subrealizaciones que se enumeran. Por ejemplo, el grupo R^1 enumerado en la forma de realización 30 y/o las subrealizaciones primera y/o segunda de la misma, considerado en forma independiente, puede combinarse con una o más de las formas de realización 1-28 y 31 a 33 y/o subrealizaciones allí contenidas.

La presente divulgación incluye incluso otra forma de realización 35 a 90 a continuación.

35.Un compuesto conforme a la Fórmula (IA):



(IA)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquiloxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilalquiloxi, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo,

hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclioxialcoxi, o heterociclioxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es R^7 donde R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o -X^b-R^{11} donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclioxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterociclioxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en

puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

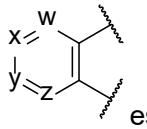
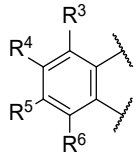
X^b es un enlace o alquileno; y

R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

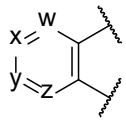
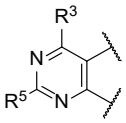
R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

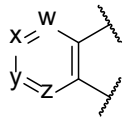
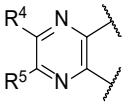
R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, amino, cicloalquilsulfonilamino, ciano, cianoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido; o

una sal del mismo apta para uso farmacéutico; siempre y cuando:

cuando  es  donde: (a) cuando R^2 es piperazin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, ni 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo, R^3 y R^6 son hidrógeno, R^4 es cloro y R^5 es bromo o 5-metilindazol-4-ilo, entonces R^1 no es 2-isopropilfenilo; (b) cuando R^2 y R^6 son metilo y R^3, R^4, y R^5 son hidrógeno; o R^2 y R^3 son metilo y R^4, R^5, y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 2,5-, 2,6- ni 2,8-dimetilquinolin-4-ilo ni 2-metil-5-metoxi-, 2-metil-6-metoxi- ni 2-metil-8-metoxiquinolin-4-ilo; (c) cuando R^2 es amino o acetilamino, R^4 es dimetilamino, y R^3, R^5, y R^6 son hidrógeno, entonces R^1 no es 4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-2-ilo; (d) cuando R^5 es fluoro, R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno, y R^2 es 4-aminocarbonilmetil-2-metilfenilamino, entonces R^1 no es 4-fluoro-2-(2-tiazol-2-ilmetoxi)fenilo, 4-fluoro-2-(2-piridin-2-ilmetoxi)fenilo ni 4-cloro-2-metoxifenilo; (e) cuando R^6 es fluoro, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, y R^2 es 4-aminocarbonilmetil-2-metilfenilamino, entonces R^1 no es 4-fluoro-2-metoxifenilo; (f) cuando R^1 es 4-cloro-2-etoxifenilo, R^5 es

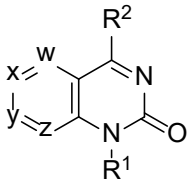
fluoro, y R^3, R^4 y R^6 son hidrógeno, entonces R^2 no es 3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-2-metilfenilamino;

cuando  es  entonces cuando R^1 es 4-hidroxi-5-hidroximetilfuran-1-ilo, R^5 es amino, y R^3 es metoxi; entonces R^2 no es amino; y

cuando  es  entonces cuando R^1 es 4-hidroxi-5-hidroximetilfuran-1-ilo, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno, y el otro de R^4 y R^5 es metilo o ambos R^4 y R^5 son metilo, entonces R^2 no es amino.

.

36. El compuesto conforme a la forma de realización 35 donde el compuesto posee una estructura conforme a la fórmula (I):



(I)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N; donde:

R^3 y R^5 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclioxialcoxi, o heterociclioxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es R^7 donde R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o -X^b-R^{11} donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

X^b es un enlace o alquileno; y

R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o

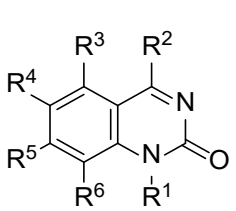
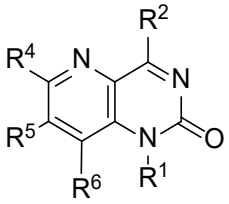
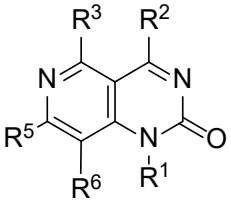
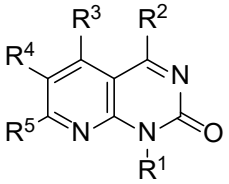
espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

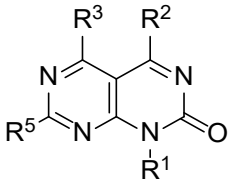
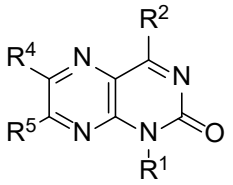
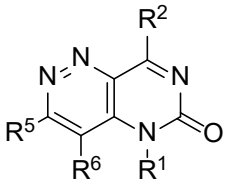
R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, o $-X^c-R^{12}$ donde X^c es un enlace, alquileno o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

una sal del mismo apta para uso farmacéutico.

37. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), o (IIIg) a continuación:


,

,

,

,

(IIIa) (IIIb) (IIIc)(IIId)


,

,or


(IIIe) (IIIf)(IIIg)

38. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIIa).

39. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIIb).

40. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIIc).

41. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIId).

42. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIIe).

43. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIIf).

44. El compuesto conforme a la forma de realización 35 o 36, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico que posee una estructura conforme a la Fórmula (IIIg).

45. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 44 donde R^2 es $-NR^9R^{10}$.

46. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 44 donde R^2 es $-OR^8$.

47. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 44 donde R^2 es R^{11}.

48. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 45 donde R^9 es deuteroalquilo, preferentemente trideuterometilo.

49. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 45 donde R^9 es hidrógeno.

50. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 45 donde R^9 es alquilo, preferentemente metilo o etilo.

51. El compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones formas de realización 35 a 45 donde R^9 es cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo.

52. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 45 y 49 a 51 donde R^{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, o dialquilaminocarbonilalquilo.

53. El compuesto conforme a la forma de realización 52 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^{10} es hidrógeno.

54. El compuesto conforme a la forma de realización 46 o 52 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} son alquilo, preferentemente metilo.

55. El compuesto conforme a la reivindicación forma de realización 52 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^{10} es alquilaminocarbonilalquilo, o dialquilaminocarbonilalquilo, preferentemente metilaminocarbonil-metilo o dimetilaminocarbonilmetilo.

56. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 46 y 49 a 51 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son fenilo o fenilalquilo, preferentemente bencilo o fenetilo, donde fenilo, en sí mismo o como parte de bencilo y fenetilo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l.

57. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 46 y 49 a 51 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son cicloalquilo o cicloalquilalquilo, donde cada anillo considerado en forma independiente puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, halo, o ciano.

58. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 46 y 49 a 51 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heteroarilo o heteroaralquilo, donde heteroarilo, en sí mismo o como parte de heteroaralquilo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l.

59. El compuesto conforme a forma de realización 58 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} son heteroarilo a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de pirazolilo, imidazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, e indazolilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l.

60. El compuesto conforme a la forma de realización 58 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} son heteroaralquilo a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, piridazinilmetilo, piridaziniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, indazolilmetilo e indazoliletilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l.

61. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 46 y 49 a 51 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heterociclilo, preferentemente oxetanilo, azetidinilo,

tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l.

62. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 46 y 49 a 51 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^8 y R^{10} considerados en forma independiente son heterociclilalquilo, preferentemente oxetanilmetilo, oxetaniletilo, azetidinilmetilo, azetidiniletilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, morfolinilmetilo, o morfoliniletilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l.

63. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 44 y 47 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^2 es R^{11} donde R^{11} es heterociclilo que no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o.

64. El compuesto conforme a la forma de realización 63 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^{11} es oxetanilo, azetidinilo, 2-oxoazetidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, preferentemente azetidin-1-ilo, 2-oxoazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o, preferentemente R^{11} es azetidin-1-ilo, 4-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-metilaminocarbonilazetidin-1-ilo, 4-dimetilaminocarbonilazetidin-1-ilo, 2-hidrometil-azetidin-1-ilo, 2-metilazetidin-1-ilo, 2-oxoazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-carboxipiperidin-1-ilo, 2-aminocarbonilpiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo.

65. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 44 y 47, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^2 es R^{11} donde R^{11} es heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o, preferentemente R^{11} es pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, e indazolilo, [donde] cada anillo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o.

66. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 44 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^2 es hidroxialquilo, aminoalquilo, o aminocarbonilalquilo.

67. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 66, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^5 es alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, donde heterociclilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a

seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo.

68. El compuesto conforme a la forma de realización 67, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^5 es metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, ciclopentilo, ciano, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, oxetan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxoazetidin-1-ilo, o 2-oxopirrolidin-1-ilo, donde los anillos heterociclilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo.

69. El compuesto conforme a la forma de realización 67, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^5 es cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, o ciclopropilo.

70. El compuesto conforme a la forma de realización 68 donde R^5 es cloro, trifluorometilo, o etilo.

71. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 70 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^4 y R^6 considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, metoxi, metilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonilo, o dimetilaminocarbonilo.

72. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 70, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^4 es hidrógeno, fluoro, metoxi, ciano y R^6 es hidrógeno.

73. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 70, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^4 es hidrógeno o bromo y R^6 es hidrógeno.

74. El compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones formas de realización 35 a 70, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^4 y R^6 son hidrógeno.

75. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 74, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^3 es hidrógeno, alquilo, alcoxi,

alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo.

76. El compuesto conforme a la forma de realización 75 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde

R^3 es hidrógeno.

77. El compuesto conforme a la forma de realización 75 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^3 es metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, aminocarbonilo, metilamino, o dimetilamino.

78. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 74 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^3 es heteroarilo, preferentemente heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, o pirimidinilo, [donde] cada anillo o bien no está sustituido o bien está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c.

79. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 74 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^3 es heterociclilo, preferentemente, oxopirrolidinilo, morfolin-4-ilo, o 2-morfolin-4-iletiloxi.

80. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 79 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^1 es R^7 donde R^7 es cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, [donde] cada anillo o bien no está sustituido o bien está sustituido con uno o dos sustituyentes a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, hidroxi, alcoxi, ciano o halo.

81. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 79, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^1 es R^7 donde R^7 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona a partir de hidroxi, fluoro, cloro, ciano. y metilo.

82. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 79, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^1 es R^7 donde R^7 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con R^f donde R^f es fluoro, cloro, bromo, o metilo y donde R^f está unido [al átomo de carbono] del anillo de fenilo que se encuentra en la posición orto respecto al átomo de carbono de anillo de fenilo unido al nitrógeno de la quinazolona.

83. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 79, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^1 es R^7 donde R^7 es anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo, el cual no está sustituido o está sustituido con R^d y/o R^e a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y/o R^f a seleccionar a partir de hidroxi, fluoro, cloro, ciano, y metilo.

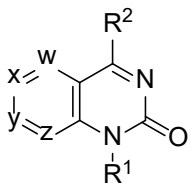
84. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 79 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^1 es R^7 donde R^7 es fenilo que está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona [a partir de] $-X^cR^{12}$ donde X^c es alquileno o heteroalquileno, preferentemente heteroalquileno.

85. El compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 79 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico donde R^1 es R^7 donde R^7 es anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo, el cual está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f donde R^d y R^e considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, metoximetilo, aminometilo, 2-hidroxietilo, o 3-hidroxipropilo y R^f se selecciona [a partir de] $-X^cR^{12}$ donde X^c es alquileno o heteroalquileno, preferentemente heteroalquileno.

86Una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 85 , o una sal del mismo apta para uso farmacéutico al menos un excipiente apto para uso farmacéutico.

87.Un método para tratar una enfermedad mediada por MAT2A en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico de:

(a)un compuesto conforme a la Fórmula (IIA):



(IIA)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N, donde:

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquiloxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilalquiloxi, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es R^7 donde R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o -X^b-R^{11} donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, cianoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

X^b es un enlace o alquileno; y

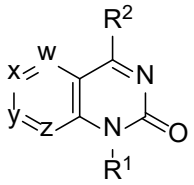
R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, amino,

cicloalquilsulfonilamino, ciano, cianoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo, o -X^c-R^{12} donde X^c es un enlace, alquileno, o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido;

(b)un compuesto conforme a la Fórmula (II):



(II)

donde:

w es CR^3 o N; x es CR^4 o N; y es CR^5 o N; y z es CR^6 o N; donde:

R^3 y R^5 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilamino, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialquilamino, aminoalquilo, aminoalcoxi, aminoalquilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterocicliloxialcoxi, o heterocicliloxialquilamino, donde heterociclilo o heteroarilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^a, R^b, y/o R^c a seleccionar, considerando cada uno en forma independiente, a partir de alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o aminoalquilo;

R^4 y R^6 considerados en forma independiente son hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo; siempre y cuando: (i) no más de dos de w, x, y, y z pueden ser N y (ii) al menos uno de R^3, R^4, R^5, y R^6 es distinto de hidrógeno;

R^1 es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, o -X^a-R^7 donde X^a es un enlace o alquileno y R^7 es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^d, R^e, y/o R^f;

R^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilalquilo, -O-R^8, -NR^9R^{10}, o -X^b-R^{11} donde:

R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^g, R^h, y/o R^i;

R^9 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, espirocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxialquilo, heterociclilo fusionado, heterociclilalquilo fusionado, heterociclilo en puente, heterociclilalquilo en puente, espiroheterociclilo, o espiroheterociclilalquilo, donde arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en sí mismo o como parte de otro grupo, no está sustituido o está sustituido con R^j, R^k, y/o R^l;

X^b es un enlace o alquileno; y

R^{11} es cicloalquilo, cicloalquilo en puente, cicloalquilo fusionado, espirocicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo en puente, heterociclilo fusionado, o espiroheterociclilo, donde heteroarilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con R^m, R^n, y/o R^o; y

R^d, R^e, R^g, R^h, R^j, R^k, R^m, y R^n considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, alquilsulfonilo, halo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, sulfonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, y ureido; y

R^f, R^i, R^l, y R^o considerando cada uno en forma independiente se seleccionan a partir de alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, hidroxi, halo, ciano, o -X^c-R^{12} donde X^c es

un enlace, alquileno o heteroalquileno y R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

una sal del mismo apta para uso farmacéutico; o

(c).un compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 85, o una sal del mismo apta para uso farmacéutico.

88. El método de la forma de realización 87, donde la enfermedad es cáncer.

89.Un método para tratar a MTAP null cancer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico de un compuesto conforme a la Fórmula (IIA) o (II) tal como se define en al reivindicación 87, una sal del mismo apta para uso farmacéutico; o

Un compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 85 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico opcionalmente en una composición farmacéutica.

90.Un método para tratar un cáncer en un paciente, donde el cáncer se caracteriza por una disminución o ausencia de expresión génica de MTAP, la ausencia del gen MTAP, o función reducida de proteína MTAP, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico de un compuesto conforme a la Fórmula (IIA) o (II) tal como se define en la forma de realización 87, una sal del mismo apta para uso farmacéutico; o

un compuesto conforme a cualquiera de las formas de realización 35 a 85 o una sal del mismo apta para uso farmacéutico opcionalmente en una composición farmacéutica.

Síntesis

Métodos de Síntesis Generales

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse utilizando los métodos ilustrados en los esquemas de reacción que se muestran a continuación.

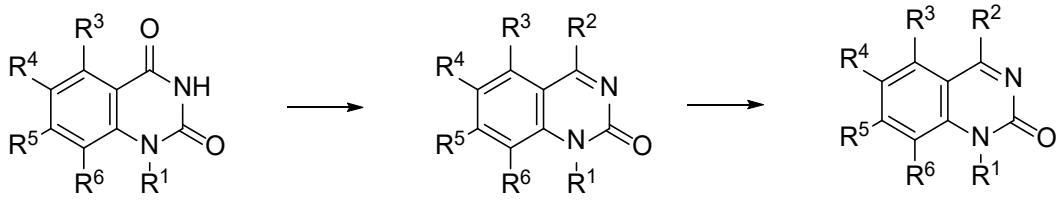
Los materiales de partida y reactivos utilizados para preparar estos compuestos o bien están disponibles en el mercado tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o Sigma (St. Louis, Mo.) o bien pueden prepararse utilizando métodos conocidos por los técnicos en la disciplina siguiendo los procedimientos que se establecen en referencias tales como Fieser and Fieser’s Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd’s Chemistry of Carbon Compounds,

Volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Oganic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente divulgación, y pueden introducirse numerosas modificaciones a dichos esquemas que pueda sugerir cualquiera versado en la técnica después de leer esta divulgación. Los materiales de partida y los intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluidas, sin limitarse a ello, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando los medios convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrométricos.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica en un rango de temperatura partiendo de alrededor de –78 ºC hasta alcanzar aproximadamente 150 ºC, tal como partiendo de alrededor de 0 ºC hasta alcanzar aproximadamente 125 ºC y así también como a temperatura aproximada a la temperatura ambiente local o la temperatura ambiente atmosférica, por ejemplo, alrededor de 20 ºC.

Compuestos conforme a la Fórmula (I) y (II) y las subrealizaciones descritas en la presente memoria donde w, x, y, y z no son nitrógeno, R^2 es distinto de hidrógeno[] y otros grupos son tal como se definen en la Descripción Abreviada de la Invención pueden prepararse mediante el método ilustrado y descrito en relación al Esquema 1 a continuación.

Esquema 1



1 (I) (I)

(R^2= halo) (R^7 = distinto de halo)

El compuesto de 2,4-dioxoquinazolina [representado por] la Fórmula 1, donde R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son tal como se describen en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor de los mismos, fácilmente puede convertirse en un compuesto conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es halo mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, tratando el compuesto 1 con $POCl_3$ en la presencia de una base orgánica tal

como trietilamina en un solvente orgánico inerte puede obtenerse un compuesto conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es cloro, el cual luego puede convertirse en compuestos conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es distinto de halo mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es $-NR^9R^{10}$, heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno, o heteroarilo con un nitrógeno básico pueden prepararse tratando el correspondiente compuesto conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es cloro con una amina conforme a la Fórmula $-NR^9R^{10}$, heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y heteroarilo con un nitrógeno básico en [la presencia de una base] tal como trietilamina, piridina, diisopropilamina en un solvente orgánico tal como DMF, y similares. Amina conforme a la Fórmula $-NR^9R^{10}$ o heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno están disponibles en el mercado. Por ejemplo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dimetilamina, ciclopropilamina, 2-aminooxetano, tetrahidrofuran-2-amina, bencilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirazol, 2-piridinaamina, 3-piridinaamina, 3-piridinaamina, y ciclopropilmetilamina están disponibles en el mercado.

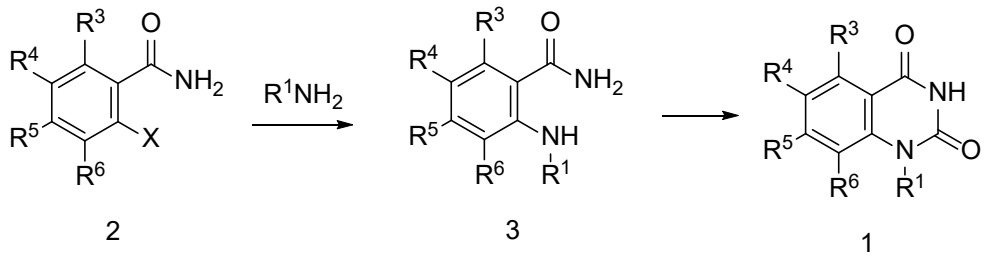
En forma alternativa, los compuestos que contienen -NR9R10 pueden [prepararse] a partir de compuestos conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es $-NH_2$ bajo condiciones de alquilación o arilación mediante métodos bien conocidos en la técnica.

[Los compuestos] conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es R^{11} donde R^{11} es heteroarilo pueden prepararse a partir de compuestos conforme a la Fórmula (I) donde R^2 es halo, bajo condiciones de reacción de Suzuki.

Los compuestos conforme a la Fórmula 1 pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Algunos de dichos métodos se ilustran y se describen a continuación.

Síntesis a partir de 2-halobenzamidas:

Método (a)



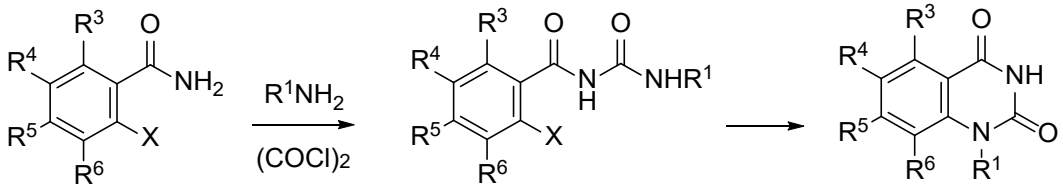
2 3 1

Tratando un compuesto conforme a la Fórmula 2 donde X es halo tal como cloro y otros grupos son tal como se definen en la Descripción Abreviada de la Invención o un

grupo precursor de los mismos, con una amina conforme a la Fórmula R^1NH_2 donde R^1 es tal como se define en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor del mismo en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, y cobre se obtiene un compuesto conforme a la Fórmula 3. Los compuestos conforme a la Fórmula 2 o bien están disponibles en el mercado o bien pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los compuestos conforme a la Fórmula 2 se convierten en compuestos conforme a la Fórmula 1 mediante el tratamiento con una base tal como hidruro de sodio en la presencia de N,N-carbonildiimidazol bajo condiciones bien conocidas en la técnica.

En forma alternativa, pueden prepararse compuestos conforme a la Fórmula 1 a partir del compuesto 2 tal como se muestra en el Método b a continuación.

Método (b)

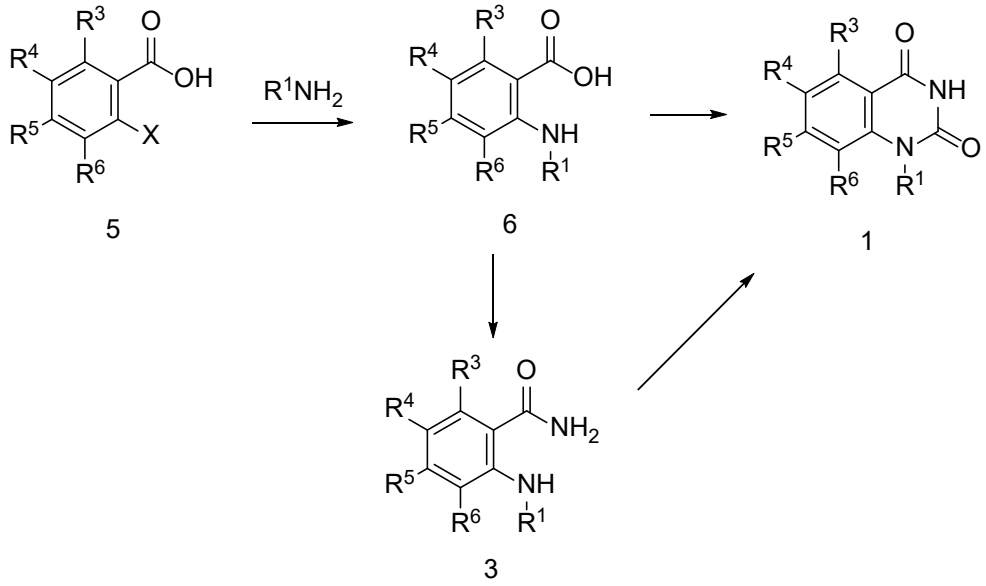


2 4 1

Tratando un compuesto conforme a la Fórmula 2 donde X es halo, preferentemente cloro y otros grupos son tal como se definen en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor de los mismos, con una amina conforme a la Fórmula R^1NH_2 en la presencia de cloruro de oxalilo en un solvente orgánico clorado o un isocianato conforme a la Fórmula R^1NCO donde R^1 es tal como se define en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor del mismo se obtiene un compuesto de acilurea conforme a la Fórmula 4[,] el cual luego se cicla para dar un compuesto conforme a la Fórmula 1 en la presencia de una base tal como hidruro de sodio o KHMDS, y similares bajo condiciones bien conocidas en la técnica.

Síntesis a partir de ácidos 2-halobenzoicos:

Método (c)

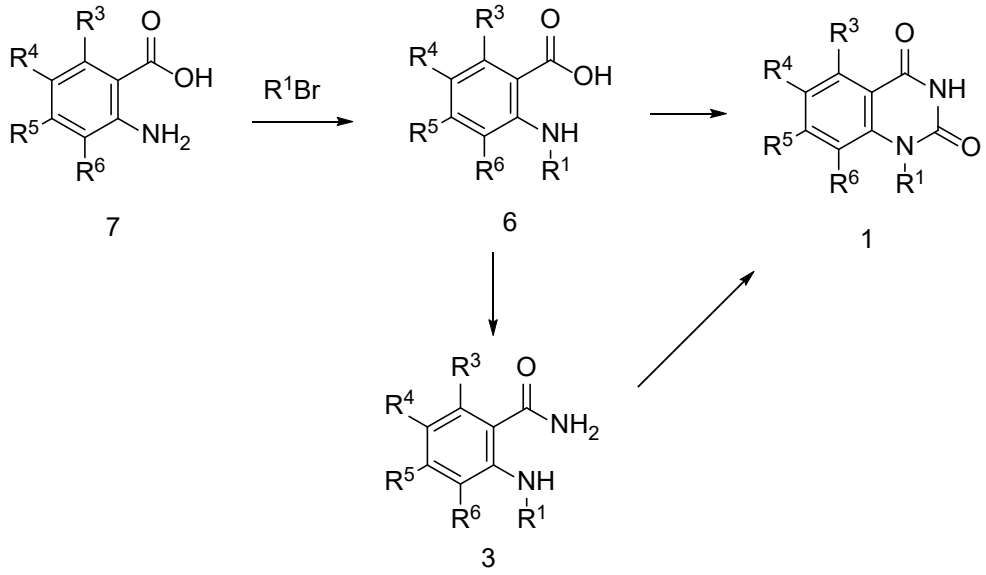


Tratando un compuesto de ácido benzoico conforme a la Fórmula 5 donde X es halo, preferentemente cloro y otros grupos son tal como se definen en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor de los mismos, con una amina conforme a la Fórmula R^1NH_2 donde R^1 es tal como se define en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor del mismo en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, y cobre se obtiene un compuesto conforme a la Fórmula 6. En forma alternativa, la reacción de aminación puede llevarse a cabo en la presencia de LDA en THF a -78 ºC. Los compuestos conforme a la Fórmula 5 o bien están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los compuestos conforme a la Fórmula 6 se convierten en compuestos conforme a la Fórmula 1 tras el tratamiento con urea bajo condiciones bien conocidas en la técnica.

En forma alternativa, los compuestos conforme a la Fórmula 6 pueden convertirse en compuestos [de amida] conforme a la Fórmula 3 tratando [el compuesto] 6 con HATU o EDCI/HOBt y cloruro de amonio en la presencia de una base orgánica tal como diisopropiletilamina en un solvente orgánico tal como THF y similares. El compuesto 6 luego se convierte en un compuesto 1[, el cual] puede prepararse tal como se muestra en el Método a o el Método b más arriba.

Síntesis a partir de ácidos 2-aminobenzoicos:

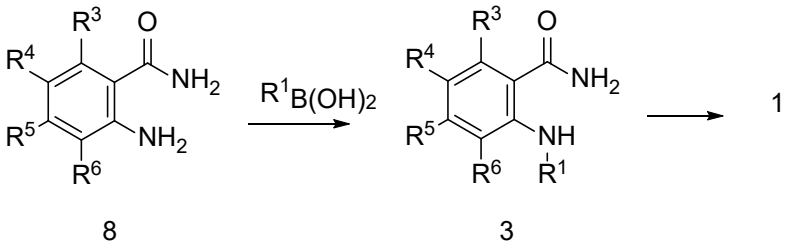
Método (d)



Tratando un compuesto de ácido 2-aminobenzoico conforme a la Fórmula 7 donde los grupos R^3 a R^6 son tal como se definen en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor de los mismos, con un haluro de R^1Br donde R^1 es tal como se define en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor del mismo [en la presencia de] acetato de cobre [y] una base tal como trietilamina, piridina, y similares se obtiene el compuesto 6[,] el cual luego puede convertirse en un compuesto conforme a la Fórmula 1 tal como se describe más arriba.

Síntesis a partir de 2-aminobenzamida:

Método (e)



Tratando un compuesto de 2-aminoben[z]amida conforme a la Fórmula 8 donde R^3 a R^6 grupos son tal como se definen en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor de los mismos, con un ácido borónico conforme a la Fórmula $R^1B(OH)_2$ donde R^1 es tal como se define en la Descripción Abreviada de la Invención o un grupo precursor del mismo [en la presencia de] cloruro de cobre(I) en la presencia de una base tal como trietilamina, piridina, y similares, se obtiene un compuesto conforme a la Fórmula 3[,] el cual luego puede convertirse en un compuesto conforme a la Fórmula 1 tal como se describe más arriba.

Compuestos conforme a la Fórmula (I) y (II) y las subrealizaciones descritas en la presente memoria pueden convertirse en otros compuestos conforme a la Fórmula (I) y (II) respectivamente, mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto conforme a la Fórmula (I) o (II) donde R^5 es halo (un grupo precursor) puede convertirse en un correspondiente compuesto conforme a la Fórmula (I) o (II) respectivamente donde R^5 es metoxi tratándolo con metóxido de sodio en la presencia de CuI en DMF. Un compuesto conforme a la Fórmula (I) o (II) donde R^5 es halo (un grupo precursor) puede convertirse en un correspondiente compuesto conforme a la Fórmula (I) o (II) respectivamente donde R^5 es ciano tratándolo con cianuro de cinc en la presencia de [un] catalizador de Pd tal como $Pd(PH_3)_4$ en DMF. Un compuesto conforme a la Fórmula (I) donde R^5 es halo (un grupo precursor) puede convertirse en un correspondiente compuesto conforme a la Fórmula (I) donde R^5 es trifluorometil tratándolo con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo en la presencia de CuI en DMF.

Utilidad

Se ha demostrado que ciertos cánceres son mediados por la sobreexpresión de la enzima MAT2A. En una realización, el cáncer es neuroblastoma, carcinoma de intestino (tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis), carcinoma de esófago, carcinoma de labios, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivares, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales (como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL) leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia de células T adultas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSLC), cáncer de pulmón de células bronquioalveolares, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal,

cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), tumores de la médula espinal, glioma de tronco encefálico, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de células escamosas, adenomas pituitarios, incluidas las versiones refractarias de cualquiera de los cánceres anteriores, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

La metiltioadenosina fosforilasa (MTAP) es una enzima que se encuentra en todos los tejidos normales y que cataliza la conversión de la metiltioadenosina (MTA) en adenina y 5-metiltio-ribosa-1-fosfato. La adenina se recupera para generar monofosfato de adenosina y la 5-metiltioribosa-1-fosfato se convierte en metionina y formiato. Debido a esta vía de rescate, la MTA puede servir como una fuente de purina alternativa cuando se bloquea la síntesis de purina de *novo*, por ejemplo, con antimetabolitos, como la L-alanosina.

Muchas células malignas humanas y murinas carecen de actividad MTAP. La deficiencia de MTAP no sólo tiene lugar en células de cultivo de tejidos, sino que también está presente en leucemias primarias, gliomas, melanomas, cánceres de páncreas, cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSLC), cánceres de vejiga, astrocitomas, osteosarcomas, cánceres de cabeza y cuello, condrosarcomas mixoides, cánceres de ovario, cánceres de endometrio, cánceres de mama, sarcomas de tejidos blandos, linfomas no Hodgkin y mesoteliomas. Fue informado por K. Marjon *et al.*, Cell Reports 15 (2016) 574–587, cuyos contenidos quedan incorporados en su totalidad en la presente divulgación, que la proliferación de células cancerosas que son deficientes en MTAP se inhibe al anular la expresión de MAT2A con shARN. Un cáncer deficiente en MTAP es un cáncer en el que el gen MTAP ha sido eliminado o se ha perdido o se ha desactivado de algún otro modo o un cáncer en el que la función de la proteína MTAP ha disminuido o ha sido alterada.

De forma acorde, en una realización de la presente divulgación se da a conocer un método para tratar un cáncer deficiente en MTAP en un paciente, siendo que dicho cáncer se caracteriza por una reducción o ausencia de la expresión de MTAP o la ausencia del gen MTAP o una función reducida de la proteína MTAP en comparación con los cánceres en los que el gen MTAP está presente y es completamente funcional, siendo que dicho

método comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA '), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se da a conocer un método para tratar un cáncer deficiente en MTAP en un paciente, siendo que el mismo comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto conforme a la Fórmula (I) (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer deficiente en MTAP es leucemia, glioma, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSLC), cáncer de vejiga, astrocitoma, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, condrosarcoma mixoide, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de mama, sarcoma de tejidos blandos, linfoma no Hodgkin o mesotelioma. En otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es cáncer de páncreas. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de colon, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o linfoma de células del manto (MCL). En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es cáncer gástrico. En incluso otra realización, el cáncer es cáncer de colon. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es cáncer de hígado. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es glioblastoma multiforme (GBM). En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es cáncer de vejiga. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es cáncer de esófago. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es cáncer de mama. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es NSLCC. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es MCL. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es DLBCL. En incluso otra realización, el cáncer deficiente en MTAP es TODO.

El análisis genómico de las líneas celulares deficientes en MTAP ha demostrado que las líneas celulares que también incorporan una mutación de KRAS o una mutación de p53 son sensibles a la inhibición de la MAT2A.

De forma acorde, también se da a conocer un método para tratar un cáncer en un paciente, siendo que dicho cáncer se caracteriza por la reducción o ausencia de expresión de MTAP o la ausencia del gen MTAP o una función reducida de la proteína de MTAP (es decir, deficiencia en MTAP) y además se caracteriza por la presencia de un mutante KRAS y/o un mutante p53, siendo que dicho método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA '), (II), (IIA), (IIA '), o a una subrealización descrita en el presente documento. En una realización, el cáncer es deficiente en MTAP y mutante KRAS. En otra realización, el

cáncer es deficiente en MTAP y mutante p53. En incluso otra realización, el cáncer es deficiente en MTAP, mutante KRAS y mutante p53.

El término "mutante KRAS" o "mutación KRAS" se refiere a la proteína KRAS (o gen que codifica dicha proteína) que incorpora una mutación activadora que altera su función normal. Por ejemplo, una proteína mutante KRAS puede incorporar una sustitución de un solo aminoácido en la posición 12 o 13. En una realización particular, el mutante KRAS incorpora una sustitución G12X o G13X, en la que X representa cualquier cambio de aminoácido en la posición indicada. En una realización particular, la sustitución es G12V, G12R, G12C o G13D. En otra realización, la sustitución es G13D. Por "mutante p53" o "mutación p53" se entiende la proteína p53 (o gen que codifica dicha proteína) que incorpora una mutación que inhibe o elimina su función supresora de tumores. En una realización, dicha mutación de p53 es Y126_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196 *, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_splice, R267P RV2W, R273C A80. En una realización, el cáncer anterior es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSLCC), cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon o cáncer de ovario.

Ensayo

La capacidad de los compuestos de la divulgación para inhibir MAT2A se puede medir como se describe a continuación en el Ejemplo Biológico 1.

Composición Farmacéutica

Los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos apta para uso farmacéutico, pueden encontrarse en la forma de composiciones adecuadas para la administración a un sujeto. En general, tales composiciones son "composiciones farmacéuticas" que comprenden un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria o una sal de los mismos apta para uso farmacéutico y uno o más excipientes aptos para uso farmacéutico o fisiológico. En ciertas formas de realización, el compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos apta para uso farmacéutico está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en los métodos descritos en la presente memoria; por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse *ex vivo* o *in vivo* a un sujeto para llevar a la práctica los métodos y usos terapéuticos descritos en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de modo tal de ser compatibles con el método o vía de administración previstos; en la presente memoria se exponen vías de administración ejemplificativas. Además, las composiciones farmacéuticas pueden usarse en combinación con otros agentes o compuestos terapéuticamente activos, tal como se describe en la presente memoria, para tratar las enfermedades, trastornos y afecciones contemplados por la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo (por ejemplo un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos apta para uso farmacéutico) pueden encontrarse en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, tabletas, cápsulas, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, soluciones, microesférulas o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de manufactura de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de obtener preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Las tabletas, cápsulas y similares contienen el principio activo mezclado con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

[00250] Las tabletas, cápsulas y similares adecuados para la administración oral pueden o no recubrirse utilizando técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción sostenida. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo [de desintegración y/o absorción] tal como monoestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante técnicas conocidas en la técnica para formar tabletas terapéuticas de liberación controlada osmóticamente. Los agentes adicionales incluyen partículas biodegradables o biocompatibles o una sustancia polimérica como poliésteres, ácidos de poliamina, hidrogel, polivinilpirrolidona, polianhídridos, ácido poliglicólico, etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina, o copolímeros de lactida/glicólido, copolímeros de polilactol, copolímeros de copolímeros, copolímeros o copolímeros de acetato de etileno y acetato para controlar la distribución de una composición administrada. Por ejemplo, el agente oral puede quedar atrapado en microcápsulas preparadas mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización

interfacial, mediante el uso de hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina o microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, o en un sistema de administración de fármacos coloidal. Los sistemas de dispersión coloidal incluyen complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, microesférulas y sistemas basados en lípidos, incluidas las emulsiones de aceite en agua, las micelas, las micelas mixtas y los liposomas. Los métodos para la preparación de las formulaciones mencionadas anteriormente son conocidos en la técnica.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín o celulosa microcristalina, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de los mismos. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, por ejemplo, un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina) o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitol), o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de polietilén sorbitano). Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes como los descritos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante el agregado de agua contienen el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más

conservantes. En la presente memoria se ejemplifican los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados.

Las composiciones farmacéuticas también pueden encontrarse en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma de acacia o goma de tragacanto; fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano.

Las composiciones farmacéuticas típicamente comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo, y uno o más excipientes aptos para uso farmacéutico. Los excipientes aptos para uso farmacéutico adecuados incluyen, sin limitarse a ello, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico y bisulfato de sodio), conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, metil parabenos, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato), agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, disolventes, cargas, agentes de carga, detergentes, tampones, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes. Por ejemplo, un vehículo adecuado puede ser una solución salina fisiológica o una solución salina tamponada con citrato, posiblemente complementada con otros materiales habituales en las composiciones farmacéuticas para administración parenteral. La solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con albúmina de suero son otros vehículos ejemplificativos. Cualquiera versado en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de tampones que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación contempladas en la presente memoria. Los tampones típicos incluyen, sin limitarse a ello, ácidos débiles, bases débiles o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplo, los componentes del tampón pueden ser materiales solubles en agua tales como ácido fosfórico, ácidos tartáricos, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico y sus sales. Los agentes tamponantes aceptables incluyen, por ejemplo, un tampón Tris, N- (2-hidroxietil) piperazina-N '- (ácido 2-etansulfónico) (HEPES), ácido 2- (N-morfolino) etansulfónico (MES), 2- (Sal de sodio del ácido N-morfolino) etansulfónico (MES), ácido 3- (N-morfolino) propansulfónico (MOPS) y ácido N-tris [hidroximetil] metil-3-aminopropansulfónico (TAPS).

Después de que se ha formulado una composición farmacéutica, puede almacenarse en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido, o polvo deshidratado o liofilizado. Dichas formulaciones pueden almacenarse en una forma

lista para usar, una forma liofilizada que requiere reconstitución antes del uso, una forma líquida que requiere dilución antes del uso u otra forma aceptable. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se suministra en un recipiente de un solo uso (por ejemplo, un vial, ampolla, jeringa o autoinyector de un solo uso (similar a, por ejemplo, un EpiPen®)), mientras que en otras formas de realización se suministra en un recipiente de usos múltiples (por ejemplo, un vial multiuso).

Las formulaciones también pueden incluir vehículos para proteger la composición contra la degradación o eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos los liposomas, hidrogeles, profármacos y sistemas de administración microencapsulados. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo solo, o en combinación con una cera. Se puede usar cualquier aparato de administración de fármacos para administrar un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo, incluidos implantes (por ejemplo, bombas implantables) y sistemas de catéteres, bombas y dispositivos de inyección lenta, todos los cuales son bien conocidos por cualquiera versado en la técnica.

Las inyecciones de depósito, las cuales generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, también se pueden utilizar para liberar el compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo durante un período de tiempo definido. Las inyecciones de depósito usualmente son a base de aceite o sólido y generalmente comprenden al menos uno de los componentes de formulación establecidos en la presente memoria. Cualquiera versado en la técnica está familiarizado con las posibles formulaciones y usos de las inyecciones de depósito.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en la forma de una suspensión acuosa u [oleosa] inyectable estéril. La suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión mencionados en la presente memoria. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes, solventes y medios de dispersión aceptables que pueden emplearse incluyen agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, Cremophor EL ™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS), etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), y mezclas adecuadas de los mismos. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede

emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tal como el ácido oleico, se utilizan en la preparación de inyectables. La absorción prolongada de formulaciones inyectables particulares se puede lograr mediante la inclusión de un agente que retarde la absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina).

Un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo también se puede administrar en forma de supositorios para administración rectal. Los supositorios se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, se ese modo, se derrite en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, sin limitarse a ello, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Rutas de Administración

Los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos y composiciones que los contengan se pueden administrar de cualquier forma apropiada. Las vías de administración adecuadas incluyen oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, subcutánea (por ejemplo, inyección o implante), intraperitoneal, intracisternal, intraarticular, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimatosa) e intracerebroventricular), nasal, vaginal, sublingual, intraocular, rectal, tópica (por ejemplo, transdérmica), bucal e inhalación. Las inyecciones de depósito, las cuales generalmente se administran por vía subcutánea o intramuscular, también se pueden utilizar para administrar los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos durante un período de tiempo definido. Algunas formas de realización particulares de la presente invención contemplan la administración oral.

Terapia combinada

La presente invención contempla el uso de los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos en combinación con uno o más agentes terapéuticos activos. En dicha terapia combinada, los diversos agentes activos con frecuencia tienen diferentes mecanismos de acción complementarios. Dicha terapia de combinación puede ser especialmente ventajosa al permitir una reducción de la dosis de uno o más de los agentes, reduciendo o eliminando así los efectos adversos asociados con uno o más de los agentes. Además, dicha terapia combinada puede tener un efecto terapéutico o profiláctico sinérgico sobre la enfermedad, trastorno o afección subyacente.

Como se usa en la presente memoria, "combinación" pretende incluir terapias que pueden administrarse por separado, por ejemplo, formuladas por separado para administración separada (por ejemplo, se puede suministrar en un kit), y terapias que pueden administrarse juntas en una formulación única (es decir, una "co-formulación").

En ciertas formas de realización, los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos se administran o aplican secuencialmente; por ejemplo, cuando un agente se administra antes que uno o más agentes adicionales. En otras formas de realización, los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos, se administran simultáneamente, por ejemplo, cuando se administran dos o más agentes aproximadamente al mismo tiempo; los dos o más agentes pueden estar presentes en dos o más formulaciones separadas o combinarse en una sola formulación (es decir, una co-formulación). Independientemente de si los dos o más agentes se administran de forma secuencial o simultánea, se considera que se administran en combinación para los fines de la presente memoria.

Los compuestos de (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos pueden usarse en combinación con al menos otro agente (activo) de cualquier manera apropiada según las circunstancias. En una forma de realización, el tratamiento con al menos un agente activo y al menos un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo se mantiene durante un período de tiempo. En otra forma de realización, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o interrumpe (por ejemplo, cuando el sujeto está estable), mientras que el tratamiento con el compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo se mantiene a un régimen de dosificación constante. En una forma de realización adicional, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o interrumpe (por ejemplo, cuando el sujeto está estable), mientras que el tratamiento con un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo se reduce (por ejemplo, dosis más baja, dosificación menos frecuente o régimen de tratamiento más corto). En incluso otra forma de realización, el tratamiento con al menos un agente activo se reduce o interrumpe (por ejemplo, cuando el sujeto está estable), y el tratamiento con el compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo aumenta (por ejemplo, dosis más alta, dosificación más frecuente o régimen de tratamiento más largo). En incluso otra forma de realización, el tratamiento con al menos un agente activo se mantiene y el tratamiento con el compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA),

(IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo se reduce o interrumpe (por ejemplo, dosis más baja, dosificación menos frecuente o régimen de tratamiento más corto). En incluso otra forma de realización, el tratamiento con al menos un agente activo y el tratamiento con el compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo se reducen o suspenden (por ejemplo, dosis más baja, dosificación menos frecuente o régimen de tratamiento más corto).

La presente memoria da a conocer métodos para el tratamiento del cáncer con un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo y al menos un agente diagnóstico o terapéutico adicional.

En algunas formas de realización, el compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, a seleccionar a partir del conjunto que consiste en Temozolomida, Pemetrexed, Doxorrubicina liposomal pegilada (Doxil), Eribulin (Halaven), Ixabepilona (Ixempra), Paclitaxel unido a proteínas (Abraxane), Oxaliplatin, Irinotecan, Venatoclax (inhibidor de bcl2), 5-azacitadina; tratamientos Anti-CD20, tales como Rituxan y obinutuzumab, agentes hormonales (anastrozol, exemestand, letrozol, zoladex, lupron, eligard), inhibidores de CDK4/6, Palbociclib, Abemaciclib, CPI (Avelumab, Cemiplimab-rwlc, y Bevacizumab.

En ciertas formas de realización, la presente memoria da a conocer métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden la administración de un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo en combinación con un inhibidor de transducción de señales (ITS) para lograr la supresión aditiva o sinérgica del crecimiento tumoral. Como se usa en la presente memoria, el término "inhibidor de la transducción de señales" se refiere a un agente que inhibe selectivamente uno o más pasos en una ruta de señalización. Los inhibidores de transducción de señales (ITS) de la presente invención incluyen: (i) inhibidores de bcr/abl quinasa (por ejemplo, GLEEVEC); (ii) inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), incluidos los inhibidores de quinasa y los anticuerpos; (iii) inhibidores del receptor her-2/neu (por ejemplo, HERCEPTINA); (iv) inhibidores de las quinasas de la familia Akt o la ruta de Akt (por ejemplo, rapamicina); (v) inhibidores de la quinasa del ciclo celular (por ejemplo, flavopiridol); e (vi) inhibidores de fosfatidil inositol quinasa. Los agentes implicados en la inmunomodulación también se pueden usar en combinación con los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos para la supresión del crecimiento tumoral en pacientes con cáncer.

En ciertas formas de realización, la presente memoria da a conocer métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden la administración de un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo en combinación [en combinación] con agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, sin limitarse a ello, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida; alquil sulfonatos tales como busulfano, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluidas altretamina, trietilenomelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamima; mostazas nitrogenadas tales como quiorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como [aclacinomicinas], actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, caminomycin, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, 5-FU; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolinico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de elliptinio; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano[;] lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido (Ara-C); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel y doxetaxel; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; platino y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT11; inhibidores de topoisomerasa; difluorometillornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina;

y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En una forma de realización particular, los compuestos de la presente memoria se coadministran junto con un compuesto citostático seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, doxorrubicina, taxol, taxotere y mitomicina C. En una realización particular, el compuesto citostático es doxorrubicina.

Los agentes quimioterapéuticos también incluyen agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores, tales como los antiestrógenos, incluidos, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, inhibidores de la aromatasa[;] 4(5)-imidazoles, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, onapristona, y toremifeno; y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En ciertas formas de realización, la terapia de combinación comprende la administración de una hormona o agente hormonal relacionado.

La presente memoria también contempla el uso de los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos en combinación con inhibidores del punto de control inmunitario. El gran número de alteraciones genéticas y epigenéticas que son características de todos los cánceres proporciona un conjunto diverso de antígenos que el sistema inmune puede usar para distinguir las células tumorales de sus contrapartes normales. En el caso de las células T, la amplitud máxima (por ejemplo, los niveles de producción o proliferación de citocinas) y la calidad (por ejemplo, el tipo de respuesta inmunitaria generada, como el patrón de producción de citocinas) de la respuesta, la cual se inicia a través del reconocimiento del antígeno por el receptor de células T (TCR), está regulada por un equilibrio entre las señales coestimuladoras e inhibidoras (puntos de control inmunitario). En condiciones fisiológicas normales, los puntos de control inmunitario son cruciales para la prevención de la autoinmunidad (es decir, el mantenimiento de la auto-tolerancia) y también para la protección de los tejidos contra daños cuando el sistema inmunitario está respondiendo a una infección patógena. La expresión de las proteínas del punto de control inmunitario puede ser desregulada por los tumores como un mecanismo importante de resistencia inmunitaria. Los ejemplos de inhibidores del punto de control inmunitario incluyen, sin limitarse a ello, CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, TIM3, LAG3, OX40, 41BB, VISTA, CD96, TGF□, CD73, CD39, A2AR, A2BR, IDO1, TDO2, Arginasa, B7-H3, B7-H4. También se contemplan moduladores de la inmunidad celular contra el cáncer. Ejemplos de tales moduladores incluyen, sin limitarse a ello, células T receptoras con antígenos quiméricos, células T infiltrantes de tumores y células dendríticas.

La presente memoria contempla el uso de los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o

una sal de los mismos en combinación con inhibidores de los receptores y ligandos del punto de control inmunitario antes mencionados, por ejemplo, ipilimumab, abatacept, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, y durvalumab.

Las modalidades de tratamiento adicionales que pueden ser usadas en combinación con un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo incluyen radioterapia, un anticuerpo monoclonal contra un antígeno tumoral, un complejo de un anticuerpo monoclonal y una toxina, un adyuvante de células T, un trasplante de médula ósea o células presentadoras de antígenos (por ejemplo, terapia con células dendríticas).

La presente memoria contempla el uso de los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos para el tratamiento del glioblastoma, ya sea solos o en combinación con radiación y/o temozolomida (TMZ), avastin o lomustina.

La presente invención abarca sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores,

Dosificación

Los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos pueden administrarse a un sujeto en una cantidad que depende, por ejemplo, del objetivo de administración (por ejemplo, el grado de resolución deseado); la edad, peso, sexo y estado físico y de salud del sujeto al que se administra la formulación; la ruta de administración; y la naturaleza de la enfermedad, trastorno, afección o síntoma de la misma. El régimen de dosificación también puede tener en cuenta la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto adverso asociado con el (los) agente (s) administrado (s). Las cantidades de dosis y los regímenes de dosificación efectivos se pueden determinar fácilmente a partir de, por ejemplo, ensayos de seguridad y aumento de la dosis, estudios *in vivo* (por ejemplo, modelos animales) y otros métodos conocidos por el experto en la materia.

[00278] En general, los parámetros de dosificación dictan que la cantidad de dosificación sea menor que una cantidad que pueda ser irreversiblemente tóxica para el sujeto (la dosis máxima tolerada (MTD)) y no menor que la cantidad requerida para producir un efecto medible en el sujeto. Dichas cantidades están determinadas, por ejemplo, por los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados con ADME, teniendo en cuenta la vía de administración y otros factores.

Una dosis efectiva (DE) es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta terapéutica o efecto deseado en alguna fracción de los sujetos que lo toman. La "dosis efectiva media" o DE_{50} de un agente es la dosis o cantidad de un agente que produce una respuesta terapéutica o efecto deseado en el 50% de la población a la que se administra. Aunque la DE_{50} se usa comúnmente como una medida de expectativa razonable del efecto de un agente, no es necesariamente la dosis que un médico considere apropiada teniendo en cuenta todos los factores relevantes. Por lo tanto, en algunas situaciones la cantidad efectiva es mayor que la ED_{50} calculada, en otras situaciones la cantidad efectiva es menor que la ED_{50} calculada, y en otras situaciones la cantidad efectiva es la misma que la ED_{50} calculada.

Además, una dosis efectiva de un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo puede ser una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis a un sujeto, produce un resultado deseado en relación con un sujeto sano. Por ejemplo, para un sujeto que experimenta un trastorno particular, una dosis efectiva puede ser aquella que mejore un parámetro, medida, marcador de diagnóstico[, o similar] de ese trastorno en al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, [al menos] aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o mas del 90%, siendo el 100% definido como el parámetro, medida [o] marcador de diagnóstico que exhibe un sujeto sano.

En ciertas formas de realización, los compuestos de (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo pueden administrarse (por ejemplo, por vía oral) a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Para la administración de un agente oral, las composiciones se pueden suministrar en forma de tabletas, cápsulas y similares que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo.

En ciertas formas de realización, la dosificación del compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo está contenida en una "forma de dosificación unitaria". La

frase "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas, siendo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes adicionales, suficiente para producir el efecto deseado. Se apreciará que los parámetros de una forma de dosificación unitaria dependerán del agente particular y del efecto a lograr.

Kits

La presente invención también contempla kits que comprenden un compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo, o composiciones farmacéuticas del mismo. Los kits generalmente tienen la forma de una estructura física que aloja varios componentes, como se describe a continuación, y pueden utilizarse, por ejemplo, para llevar a la práctica los métodos descritos anteriormente.

Un kit puede incluir uno o más de los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos (suministrados, por ejemplo, en un recipiente estéril), el cual puede encontrarse en la forma de una composición farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto. El compuesto conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo, puede suministrarse en una forma lista para el uso (por ejemplo, una tableta o cápsula) o en una forma que requiera, por ejemplo, reconstitución o dilución (por ejemplo, un polvo) antes de la administración. Cuando los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal de los mismos están en una forma que necesita ser reconstituida o diluida por un usuario, el kit también puede incluir diluyentes (por ejemplo, agua estéril), tampones, excipientes farmacéuticamente aceptables y similares, envasados con o en forma separada de los compuestos conforme a la Fórmula (I), (IA), (IA'), (II), (IIA), (IIA'), o a una subrealización descrita en la presente memoria, o una sal del mismo. Cuando se contempla la terapia de combinación, el kit puede contener varios agentes separados o previamente combinados. Cada componente del kit puede estar incluido dentro de un receptáculo individual, y todos los diversos receptáculos pueden estar dentro de un solo paquete. Un kit de la presente invención puede diseñarse [de modo tal de ser compatible con] las condiciones necesarias para mantener adecuadamente los componentes alojados en el mismo (por ejemplo, refrigeración o congelación).

Un kit puede contener una etiqueta o un prospecto que incluye información de identificación de los componentes e instrucciones para su uso (por ejemplo, parámetros de dosificación, farmacología clínica del ingrediente o ingredientes activos, incluido el mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinámica, efectos adversos, contraindicaciones, etc.). Las etiquetas o prospectos pueden incluir información del fabricante, como números de lote y fecha de vencimiento. La etiqueta o el prospecto pueden estar, por ejemplo, integrados en la estructura física que aloja los componentes, contenidos por separado dentro de dicha estructura física, o fijados a un componente del kit (por ejemplo, una ampolla, tubo o vial).

Las etiquetas o prospectos pueden incluir adicionalmente, o estar incorporados en, un medio legible por computadora, como un disco (por ejemplo, disco duro, tarjeta, disco de memoria), disco óptico como CD o DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, cinta magnética o un medio de almacenamiento eléctrico como RAM y ROM o híbridos de éstos, como medios de almacenamiento magnético/óptico, medios FLASH o tarjetas de memoria. En algunas formas de realización, las instrucciones en sí no están presentes en el kit, sino que se proporcionan medios para obtener las instrucciones de una fuente remota, por ejemplo, a través de Internet.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos y referencias (intermedios) se incluyen para proporcionar a uno versado en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo realizar y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni pretenden representar que los experimentos a continuación fueron llevados a cabo ni que ellos fueron todos los experimentos que se han llevado a cabo. [No] debe entenderse que las descripciones ejemplificativas escritas en el tiempo presente no necesariamente se llevaron a cabo, sino que, en cambio, las descripciones pueden llevarse a cabo apra generar datos y otra información de la misma naturaleza que lo informado en la presente memoria. Se han tomado las precauciones necesarias para asegurar la exactitud de la información (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta los errores y desviaciones experimentales pertinentes.

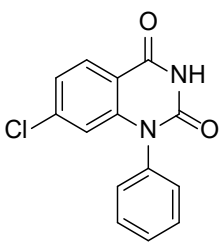
A menos que se especifique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecuar es peso molecuar promedio, la temperatura se proporciona en grados Celsius (°C), y la presión es la atmosférica o cercana a la misma. Se utilizan las abreviaturas habituales, incluidas las siguientes: µg = microgramos; µl o µL = microlitros; mM = milimolar; µM = micromolar; aa = aminoácido(s); Ac_2O = anhídrido acético; AcCl = cloruro de acetilo; ACN = acetonitrilo; AIBN = 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); BID = dos veces al día; BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc_2O o $(Boc)_2O$ = carbonato de di-ter-

butilo; bp = par(es) de base(s); BSA = albúmina de suero bovino; BW = peso corporal; d = doblete; dd = doblete de dobletes; DEAD = azodicarboxilato de dietilo; DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio[;] DIEA = N,N-diisopropiletilamina; DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; dl o dL = decilitro; DMA = dimetilacetamida; DMAP = dimetilaminopiridina; DME = 1,2-dimetoxietano; DMEM = modificación de Dulbeco del medio de Eagle; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; dppf = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno; DTT = ditiotreitol; EDTA = ácido etilendiaminatetraacético; ES = electrospray; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; g = gramos; h o hr = hora(s); HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; HEPES = ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetilansulfónico; HOAc = ácido acético; HPLC = cromatografía líquida de alta resolución; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; i.m. = intramuscular(mente); i.p. = intraperitoneal(mente); IHC = imunohistoquímica; IPA = alcohol isopropílico; kb = kilobase(s); kDa = kilodalton; kg = kilogramo; l o L = litro; LC = cromatografía líquida; LCMS = cromatografía líquida y espectrometría de masa; m/z = relación de masa a carga; M = molar; m = multiplete; MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; $MeSO_2Cl$ = cloruro de metansulfonilo; mg = miligramos; min = minuto(s); min = minutos; ml o mL = mililitros; mM = milimolar; MS = espectrometría de masa; MsCl = cloruro de metansulfonilo; N = normal; NADPH = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NBS = N-bromosuccinamida; ng = nanogramos; nm = nanometro; nM = nanomolar; NMP = N-metilpirrolidona; NMR = resonancia magnética nuclear; ns = estadísticamente no significativo; nt = nucleótidos(s); PBS = salina tamponada con fosfato; Pd/C = paladio sobre carbono; $Pd_2(dba)_3$ = Tris(d[i]bencilidenactona)dipaladio; $Pd(dppf)Cl_2$ = dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) ; PE = éter de petróleo; QD = a diario; QM = mensualmente; QW = semanalmente; rac = racémica/o; Rt = tiempo de retención; s = singulete; s o sec = segundo(s); sat. = saturada/o; SC o SQ = subcutánea(mente); t = triplete; TBAB = bromuro de tetra-n-butilamonio; TEA = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TLC = cromatografía en capa fina; TMSCl = cloruro de trimetilsililo; TsOH = ácido p-toluensulfónico; U = unidad; wt = tipo salvaje.

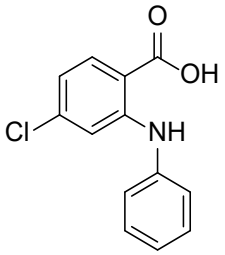
Ejemplos de Síntesis

Referencia 1

Síntesis de 7-cloro-4-hidroxi-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona

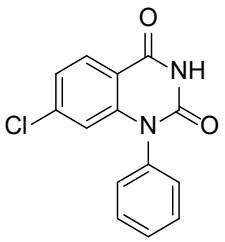


Paso 1: Síntesis de ácido 4-cloro-2-(fenilamino)benzoico



A una solución agitada de ácido 2,4-diclorobenzoico (1 eq.) en DMF (0,5 M) se agregaron anilina (1,5 eq.), polvo de cobre(0) (0,5 eq.) y carbonato de potasio (2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 5 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se llevó a la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado obtenido se acidificó con 2 N HCl. El sólido formado se filtró y se secó bajo vacío para dar ácido 4-cloro-2-(fenilamino)benzoico en la forma de un sólido marrón.

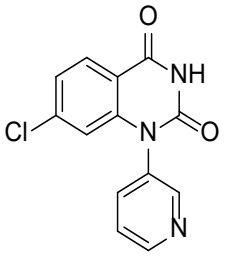
Paso 2: Síntesis de 7-cloro-4-hidroxi-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona



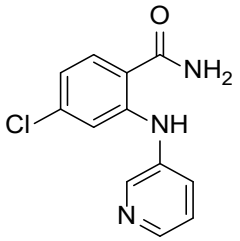
Una mezcla de ácido 4-cloro-2-(fenilamino)benzoico (1 eq.) y urea (5 eq.) se cargó en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y calentado a 200 °C durante 2 h. El [producto] crudo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía en columna (20-30% EtOAc/Hexano) para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,82 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 273,18

Referencia 2

Síntesis de 7-cloro-1-(piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

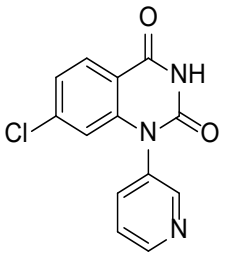


Paso 1: Síntesis de 4-cloro-2-(piridin-3-ilamino)benzamida



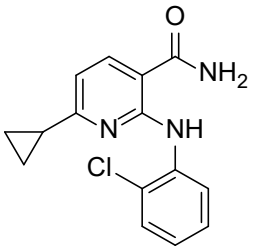
A una solución agitada de 2,4-diclorobenzamida (1 eq.) en DMF (0,5 M) se agregaron 3-aminopiridina (1,5 eq.), polvo de cobre(0) (0,5 eq.) y carbonato de potasio (2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 5 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se llevó a la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado obtenido se acidificó con 2 N HCl. El sólido formado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido marrón. *m*/*z* $[M+H]^+$ 249,1

Paso 2: Síntesis **de** 7-cloro-1-(piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Un recipiente se cargó con 4-cloro-2-(piridin-3-ilamino)benzamida (1,0 eq.) y DMF (0,2 M). al recipiente de reacción a 0 °C se agregó NaH (60% en aceite mineral, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Al recipiente se agregó CDI (1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se detuvo mediante el agregado de MeOH (0,5 mL) y AcOH (0,2 mL). La mezcla de reacción cruda directamente se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (20-75% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 – 7,50 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 274,0

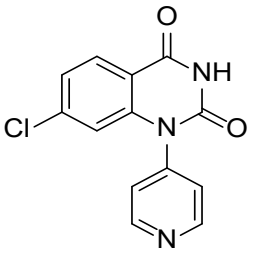
Procediendo tal como se describe en la Referencia 2, Paso 1, 2-((2-clorofenil)amino)-6-ciclopropil-nicotinamida se preparó utilizando 2-cloro anilina y 2-cloro-6-ciclopropilnicotinamida en lugar de 3-aminopiridina y 2,4-diclorobenzamida respectivamente.



m/*z* $[M+H]^+$ 288,0.

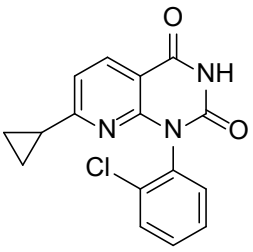
Procediendo tal como se describe en la Paso 2 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

7-Cloro-1-(piridin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-cloro-2-(piridin-4-ilamino)benzamida



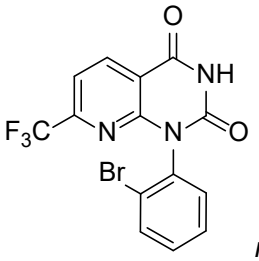
m/*z* $[M+H]^+$ 274,0.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-((2-clorofenil)amino)-6-ciclopropilnicotinamida.



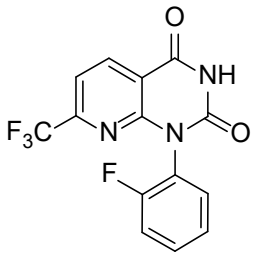
m/*z* $[M+H]^+$ 314,0.

1-(2-Bromofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-((2-bromofenil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinamida.



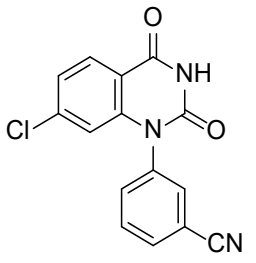
m/*z* [M+H]$^+$ 387,9, 385,9.

1-(2-Fluorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-((2-fluorofenil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinamida.



m/*z* [M+H]$^+$ 326,0.

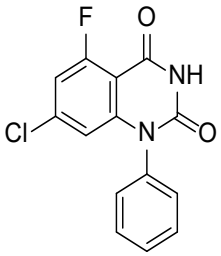
3-(7-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)benzonitrilo se preparó utilizando 4-cloro-2-((3-cianofenil)amino)benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 8,13 – 8,00 (m, 3H), 7,85 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,34 (dt, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H).



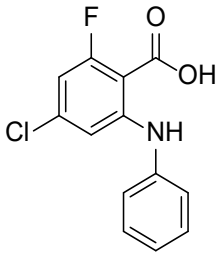
m/*z* [M+H]$^+$ 298,0.

Referencia 3

Síntesis de **7-**cloro-5-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

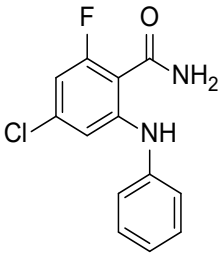


Paso 1: Síntesis de ácido 4-cloro-2-fluoro-6-(fenilamino)benzoico



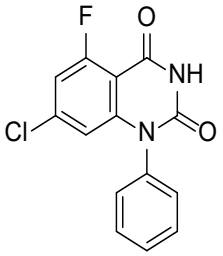
A una solución agitada de anilina (2 eq.) en THF (1 M) se agregó LDA (3 eq.) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se agregó ácido 4-cloro-2,6-difluorobenzoico (1 eq.) en THF (1 M) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Después de compleción de la reacción, el [producto] crudo se vertió en 1 N HCl solución y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar el [producto] deseado de ácido 4-cloro-2-fluoro-6-(fenilamino)benzoico en la forma de un sólido amarillo claro.

Paso 2: Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-6-(fenilamino)benzamida



A una solución agitada de ácido 4-cloro-2-fluoro-6-(fenilamino)benzoico (1 eq.) en DMF (0,4 M) se agregaron HATU (1,5 eq.), DIPEA (5 eq.) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Cloruro de amonio (5 eq.) se agregó a la mezcla de reacción y se mantuvo la agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, el [producto] crudo se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 30 min, el sólido se filtró y se secó bajo vacío para dar 4-cloro-2-fluoro-6-(fenilamino)benzamida en la forma de un sólido blancuzco.

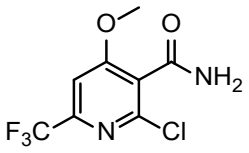
Paso 3: Síntesis de 7-cloro-5-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



A una solución agitada de 4-cloro-2-fluoro-6-(fenilamino)benzamida (1 eq.) en DMF (0,33 M) se agregó NaH (2,2 eq.) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min. CDI (1,1 eq.) se agregó a la mezcla de reacción a 0 °C y se mantuvo la agitación durante 30 min a 0 °C. El [producto] crudo se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min, el sólido se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título (1,1 g, 57%) en la forma de un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (br s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 291,3

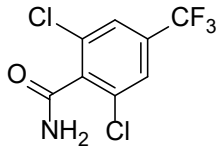
Procediendo tal como se describe en la Referencia 3, Paso 2 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

2-Cloro-4-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó utilizando ácido 2-cloro-4-metoxi-6-(trifluorometil)nicotínico.



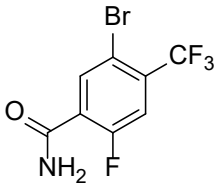
m/z [M+H]$^+$ 255,12.

2,6-Dicloro-4-(trifluorometil)benzamida se preparó utilizando ácido 2,6-dicloro-4-(trifluorometil) benzoico.



m/z [M+H]$^+$ 258,15.

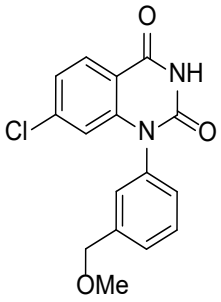
5-Bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida se preparó utilizando ácido 5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico.



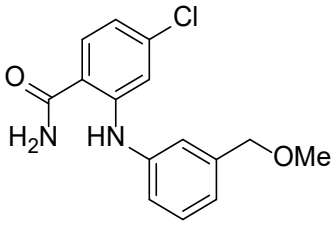
m/z [M+H]$^+$ 286,1.

Referencia 4

Síntesis de 7-cloro-1-[3-(metoximetil)fenil]-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona

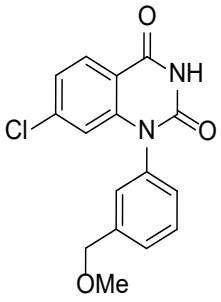


Paso 1: Síntesis de 4-cloro-2-((3-(metoximetil)fenil)amino)benzamida



Un recipiente se cargó bajo aire con 2-amino-4-clorobenzamida (1,0 eq.), cloruro de cobre (0,15 eq.), ácido 3-(metoximetil)fenilborónico (1,5 eq.) y trietilamina (0,5 eq.). al recipiente de reacción se agregó MeOH (0,4 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3–12 h. La mezcla de reacción cruda directamente se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20-65% MeCN/agua) para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m*/*z* $[M+H]^+$ 291,1

Paso 2: Síntesis de 7-cloro-1-[3-(metoximetil)fenil]-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona

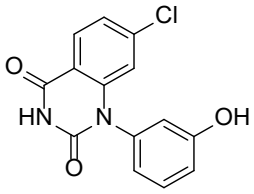


Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 4-cloro-2-((3-(metoximetil)fenil)-amino)benzamida (1,0 eq.) y DMF (0,2 M). A la mezcla de reacción a 0 °C se agregó NaH (60% en aceite mineral, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. CDI (1,5 eq.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se detuvo mediante el agregado de MeOH y AcOH. La mezcla de reacción cruda directamente se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (20-75% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz,

1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (dt, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H)
m/*z* $[M+H]^+$ 317,1

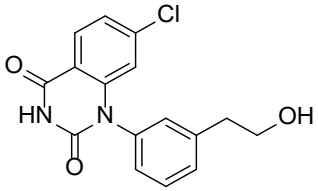
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

7-Cloro-1-(3-hidroxifenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido 3-hidroxifenilborónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



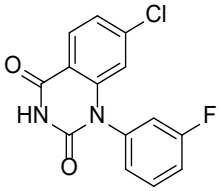
m/*z* $[M+H]^+$ 289,0

7-Cloro-1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido (3-(2-hidroxietil)fenil)borónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



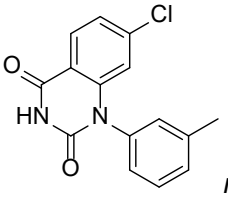
m/*z* $[M+H]^+$ 317,1

7-Cloro-1-(3-fluorofenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido (3-fluorofenil)borónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



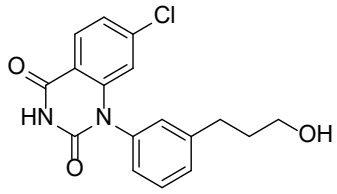
m/*z* $[M+H]^+$ 291,1

7-Cloro-1-(3-metilfenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido m-tolilborónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



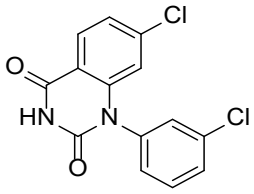
m/*z* $[M+H]^+$ 287,0

7-Cloro-1-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido 3-(3-hidroxipropil)fenilborónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



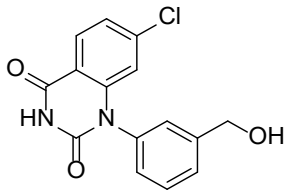
m/*z* [M+H]$^+$ 331,1

7-Cloro-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido (3-clorofenil)borónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



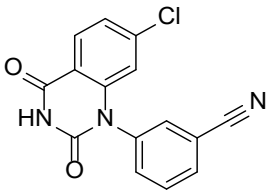
m/*z* [M+H]$^+$ 307,0

7-Cloro-1-[3-(hidroximetil)fenil]-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



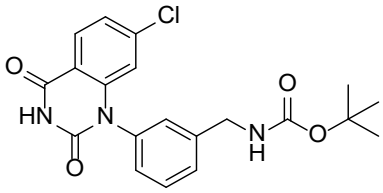
m/*z* [M+H]$^+$ 303,0

3-(7-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2*H*)-il)benzonitrilo se preparó reemplazando por ácido (3-cianofenil)borónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



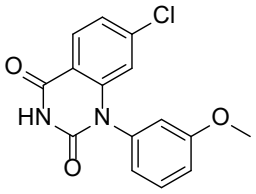
m/*z* [M+H]$^+$ 298,0

(3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)bencil)carbamato de ter-butilo se preparó reemplazando por ácido 3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



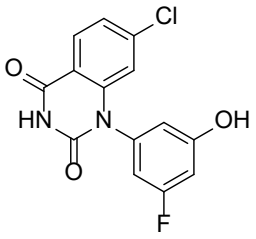
m/*z* [M+Na]$^+$ 424,0

7-Cloro-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido (3-metoxifenil)borónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



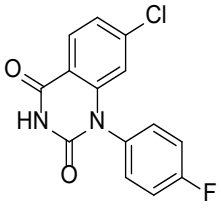
m/*z* [M+H]$^+$ 303,0

7-Cloro-1-(5-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



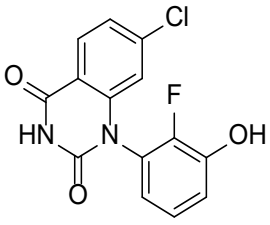
m/*z* [M+H]$^+$ 307,0

7-Cloro-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido (4-fluorofenil)borónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



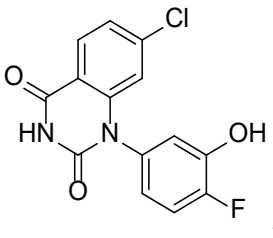
m/*z* [M+H]$^+$ 291,0

7-Cloro-1-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido 2-fluoro-3-hidroxifenilborónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



m/*z* [M+H]$^+$ 307,0

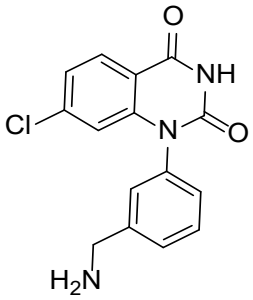
7-Cloro-1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona se preparó reemplazando por ácido 4-fluoro-3-hidroxifenilborónico el ácido 3-(metoximetil)fenilborónico



m/*z* [M+H]$^+$ 307,0

Referencia 5

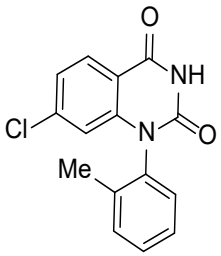
Síntesis de 1-[3-(aminometil)fenil]-7-cloro-1,3-dihidroquinazolina-2,4-diona



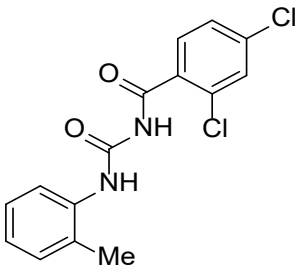
Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con (3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)bencil)carbamato de ter-butilo (1,0 eq.) y MeCN (0,2 M), 4N HCl/dioxano (10 eq.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó y la mezcla de reacción cruda directamente se purificó mediante [cromatografía] de fase inversa (10-45% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,93 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 302,0

Referencia 6

Síntesis de 7-cloro-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

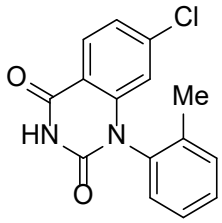


Paso 1: Síntesis de 2,4-dicloro-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida



Un barro de 2,4-diclorobenzamida (1 eq..) en DCE (0,5 M) se trató mediante goteo con cloruro de oxalilo (1,35 eq..) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se [calentó] a 55 °C durante 1 h y luego se continuó [calentando] a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el [producto] crudo en la forma de un aceite amarillo. Una solución de este isocianato crudo en DCE (1,2 M) a 0 °C se agregó mediante goteo a una solución enfriada de o-toluidina en DCE (0,4 M). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM, y se secaron para obtener el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blanco. *m*/*z* $[M+H]^+$ 324,0

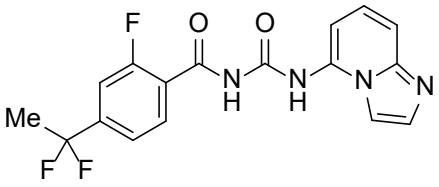
Paso 2: Síntesis de 7-cloro-1-(*o*-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Un barro de 2,4-dicloro-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida en DME:tolueno (0,06 M, 1:1 v/v) se enfrió hasta 0 °C y se trató mediante el agregado en trozos de NaH (60% dispersión en aceite, 3,1 eq.). Después del agregado, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se [calentó] a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en HCl acuoso 20%. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y el sólido blancuzco se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para obtener producto crudo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. *m*/*z* $[M+H]^+$ 287,0

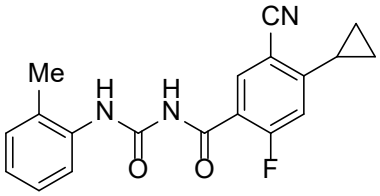
Procediendo en forma análoga a lo descrito en el Paso 1 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-5-ilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por imidazo[1,2-a]piridin-5-amina la o-toluidina y por 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



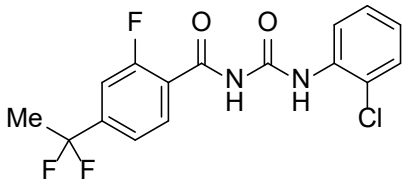
m/*z* [M+H]$^+$ 363,0.

5-Ciano-4-ciclopropil-2-fluoro-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida se preparó [reemplazando por] 5-ciano-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



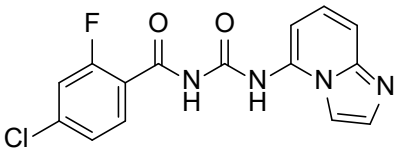
m/*z* [M+Na]$^+$ 360,0.

N-((2-Clorofenil)carbamoil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 2-cloroanilina la o-toluidina y [por] 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida (Pharmablock, PBU1050).



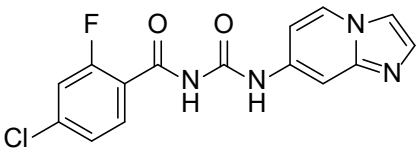
m/*z* [M+H]$^+$ 357,1.

4-Cloro-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por imidazo[1,2-a]piridin-5-amina la o-toluidina y por 4-cloro-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



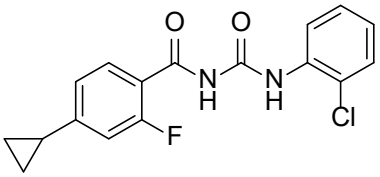
m/*z* [M+H]$^+$ 333,0

4-Cloro-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por imidazo[1,2-a]piridin-7-amina la o-toluidina y por 4-cloro-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



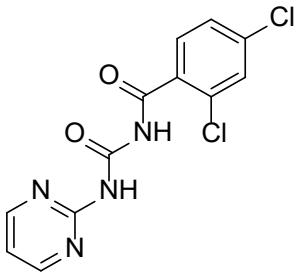
m/*z* [M+H]$^+$ 333,0.

***N*-((2-Clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida** se sintetizó [reemplazando por] 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloroanilina la o-toluidina.



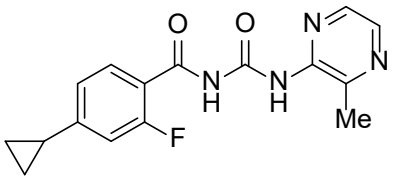
m/z $[M+H]^+$ 333,00

2,4-Dicloro-N-(pirimidin-2-ilcarbamoil)benzamida se preparó [reemplazando por] 2,4-diclorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y [utilizando] pirimidin-2-amina.



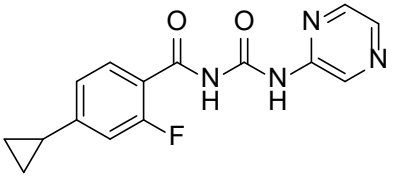
m/*z* $[M+H]^+$ 311,0.

4-Ciclopropil-2-fluoro-N-((3-metilpirazin-2-il)carbamoil)benzamida se sintetizó [reemplazando por] 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 3-metilpirazin-2-amina la o-toluidina.



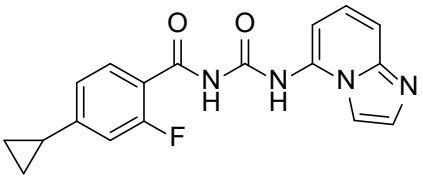
m/*z* $[M+H]^+$ 315,20

4-Ciclopropil-2-fluoro-N-(pirazin-2-ilcarbamoil)benzamida se sintetizó [reemplazando por] 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por pirazin-2-amina la o-toluidina.



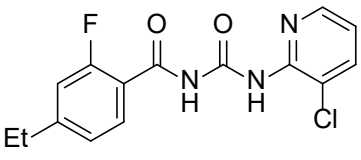
m/*z* $[M+H]^+$ 301,00.

4-Ciclopropil-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamoil)benzamida se sintetizó [reemplazando por] 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por imidazo[1,2-a]piridin-5-amina la o-toluidina



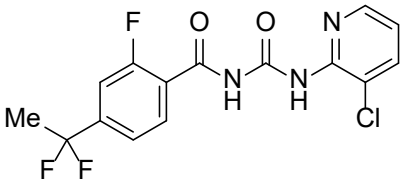
m/z [M+H]$^+$ 339,00

N-((3-cloropiridin-2-il)carbamoil)-4-etil-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 3-cloropiridin-2-amina la o-toluidina y por 4-etil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



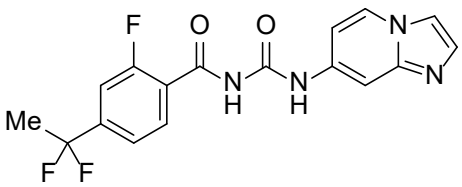
m/z [M+H]$^+$ 322,0.

N-((3-cloropiridin-2-il)carbamoil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 3-cloropiridin-2-amina la o-toluidina y por 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



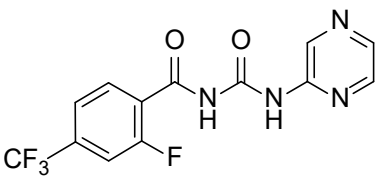
m/z [M+H]$^+$ 358,0.

4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por imidazo[1,2-a]piridin-7-amina la o-toluidina y por 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



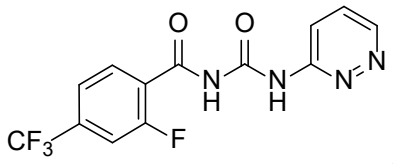
m/z [M+H]$^+$ 363,0.

2-Fluoro-N-(pirazin-2-ilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó reemplazando por 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por pirazin-2-amina la o-toluidina



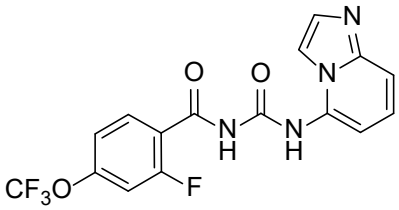
m/z [M+H]$^+$ 329,05

2-Fluoro-N-(piridazin-3-ilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó reemplazando por 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por piridazin-3-amina la o-toluidina



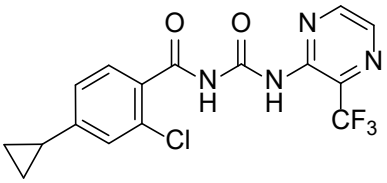
m/*z* [M+H]$^+$ 329,05

2-Fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamoil)-4-(trifluorometoxi)benzamida se preparó reemplazando por 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por imidazo[1,2-a]piridin-5-amina la o-toluidina.

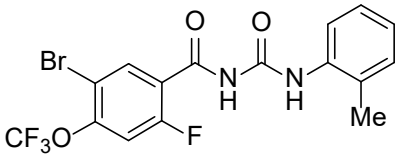


m/*z* [M+H]$^+$ 383,0

2-Cloro-4-ciclopropil-N-((3-(trifluorometil)pirazin-2-il)carbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 2-cloro-4-ciclopropilbenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 3-(trifluorometil)pirazin-2-amina la o-toluidina

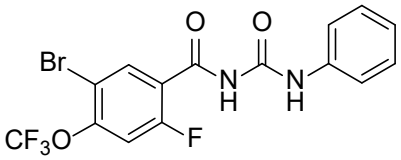


5-Bromo-2-fluoro-N-(o-tolilcarbamoil)-4-(trifluorometoxi)benzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida la 2,4-diclorobenzamida.

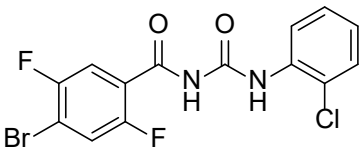


m/*z* [M+Na]$^+$ 456,0, 454,0

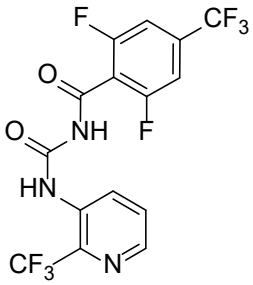
5-Bromo-2-fluoro-N-(fenilcarbamoil)-4-(trifluorometoxi)benzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por anilina la o-toluidina



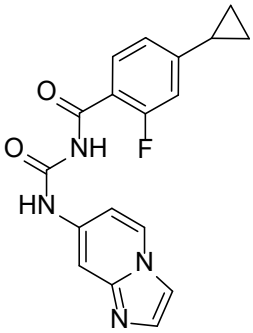
4-Bromo-N-((2-clorofenil)carbamoil)-2,5-difluorobenzamida se preparó reemplazando por 4-bromo-2,5-difluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloroanilina la o-toluidina



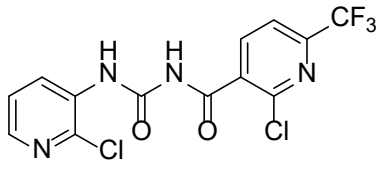
2,6-difluoro-4-(trifluorometil)-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 2,6-difluoro-4-(trifluorometil)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-(trifluorometil)piridin-3-amina la o-toluidina.



4-ciclopropil-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por imidazo[1,2-a]piridin-7-amina la o-toluidina

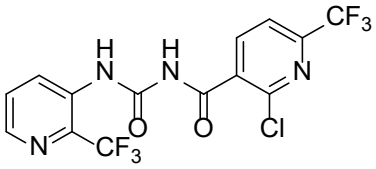


2-Cloro-N-((2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó reemplazando por 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloropiridin-3-amina la o-toluidina



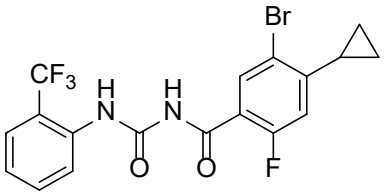
m/z [M+H]$^+$ 379,3.

2-Cloro-6-(trifluorometil)-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)nicotinamida se preparó reemplazando por 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-(trifluorometil)piridin-3-amina la o-toluidina.



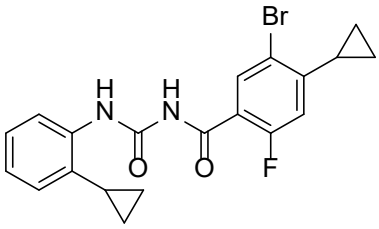
m/z [M+H]$^+$ 413,11.

5-Bromo-4-ciclopropil-2-fluoro-N-((2-(trifluorometil)fenil)carbamoil) benzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-(trifluorometil)anilina la o-toluidina.



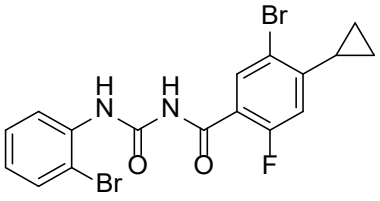
m/z [M+H]$^+$ 447,2.

5-Bromo-4-ciclopropil-N-((2-ciclopropilfenil)carbamoil)-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-ciclopropilanilina la o-toluidina.

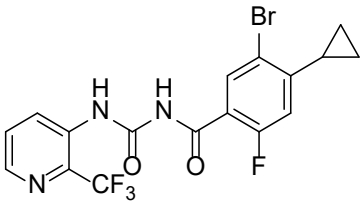


m/z [M+H]$^+$ 417,36.

5-Bromo-N-((2-bromofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-bromoanilina la o-toluidina

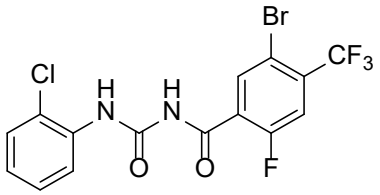


5-Bromo-4-ciclopropil-2-fluoro-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-(trifluorometil)piridin-3-amina la o-toluidina.

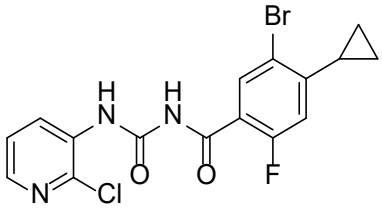


m/z $[M+H]^+$ 446,3.

5-Bromo-N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloroanilina la o-toluidina



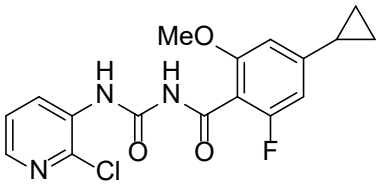
5-Bromo-N-((2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloropiridin-3-amina la o-toluidina.



m/z $[M+H]^+$ 412,3.

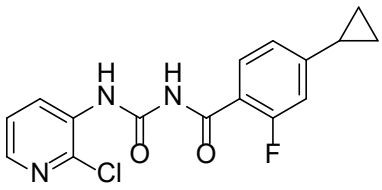
N-((2-Cloropiridin-3-il)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida

se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloropiridin-3-amina la o-toluidina.



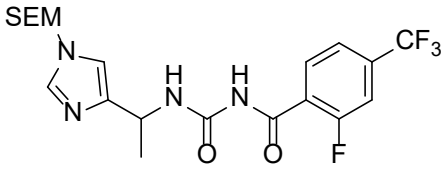
m/z [M+H]⁺ 364,30.

N-((2-Cloropiridin-3-il)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloropiridin-3-amina la o-toluidina.



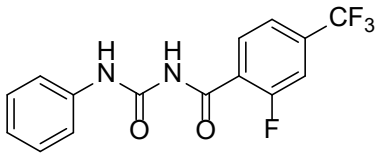
m/z [M+H]⁺ 334,2.

2-Fluoro-4-(trifluorometil)-N-((1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etil)carbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etan-1-amina la o-toluidina.



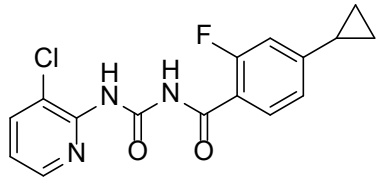
m/z [M+H] ⁺ 475,54.

2-Fluoro-N-(fenilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó reemplazando por 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por anilina la o-toluidina.



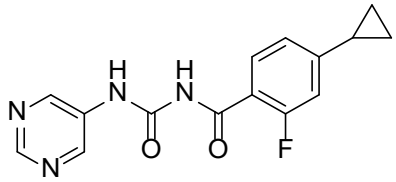
m/z [M+H]⁺ 327,24.

N-((3-Cloropiridin-2-il)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 3-cloropiridin-2-amina la o-toluidina.

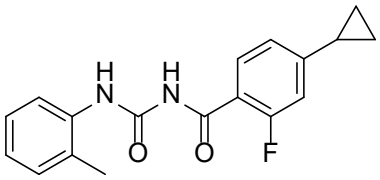


m/z [M+H]⁺ 334,2.

4-Ciclopropil-2-fluoro-N-(pirimidin-5-ilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por pirimidin-5-amina la o-toluidina.

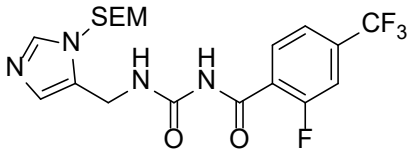


4-Ciclopropil-2-fluoro-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



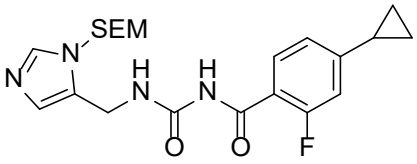
m/z $[M+H]^+$ 313,29.

2-Fluoro-4-(trifluorometil)-N-(((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)metil)carbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida la 2,4-diclorobenzamida y por (1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-4-il) metanamina la o-toluidina.



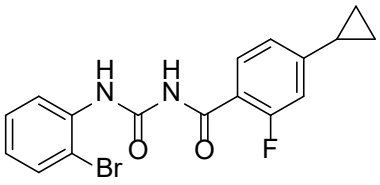
m/z $[M+H]^+$ 461,4.

4-Ciclopropil-2-fluoro-N-(((1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il) metil) carbamoil) benzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por (1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-4-il)metanamina la o-toluidina.



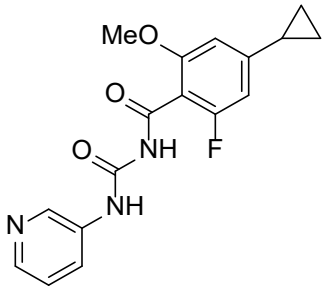
m/z $[M+H]^+$ 433,4.

N-((2-Bromofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-bromoanilina la o-toluidina.



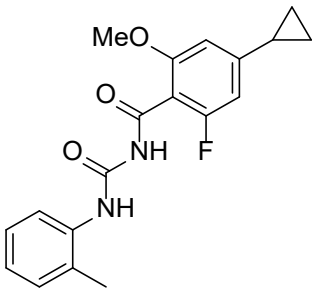
m/z [M+H]$^+$ 377,23.

4-Ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-N-(piridin-3-ilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por piridin-3-amina la o-toluidina.



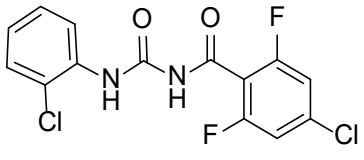
m/z [M+H]$^+$ 330,36.

4-Ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



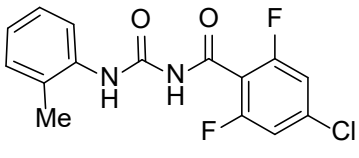
m/z [M+H]$^+$ 343,34.

4-cloro-N-((2-clorofenil)carbamoil)-2,6-difluorobenzamida se preparó reemplazando por 4-cloro-2,6-difluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloroanilina la o-toluidina.



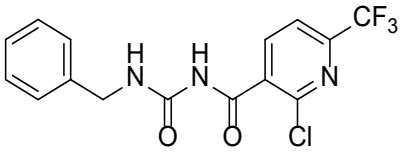
m/z [M+H]$^+$ 345,2.

4-Cloro-2,6-difluoro-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 4-cloro-2,6-difluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida.



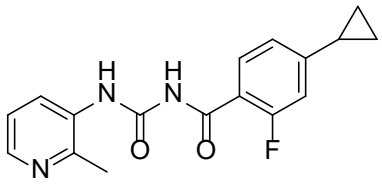
m/z $[M+H]^+$ 325,22.

N-(Bencilcarbamoil)-2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó reemplazando por 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida la 2,4-diclorobenzamida y por bencilamina la o-toluidina.



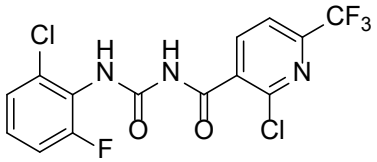
m/z $[M+H]^+$ 358,0.

4-Ciclopropil-2-fluoro-N-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)benzamida se preparó reemplazando por 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-metilpiridin-3-amina la o-toluidina.



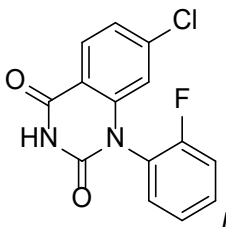
m/z $[M+H]^+$ 314,2.

2-Cloro-N-((2-cloro-6-fluorofenil)carbamoil)-6-(trifluorometil) nicotinamida se preparó reemplazando por 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida la 2,4-diclorobenzamida y por 2-cloro-6-fluoroanilina la o-toluidina.



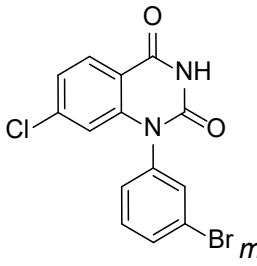
Procediendo en forma análoga a lo descrito en el Paso 2 descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

7-Cloro-1-(2-fluorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó reemplazando por 2-fluoroanilina la o-toluidina.



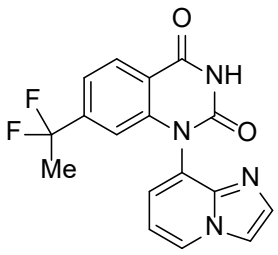
m/z $[M+H]^+$ 291,0

1-(3-Bromofenil)-7-cloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó reemplazando por 3-bromoanilina la o-toluidina.



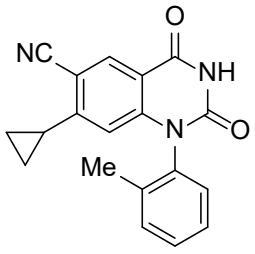
m/*z* [M+H]$^+$ 351,0

7-(1,1-Difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamoil)benzamida.



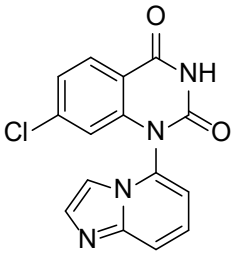
m/*z* [M+H]$^+$ 343,0.

7-ciclopropil-2,4-dioxo-1-(o-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 5-ciano-4-ciclopropil-2-fluoro-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida.



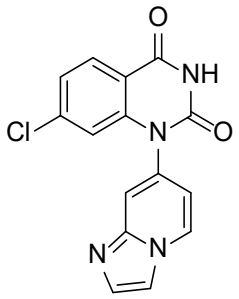
m/*z* [M+H]$^+$ 318,0.

7-Cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-cloro-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamoil)benzamida.



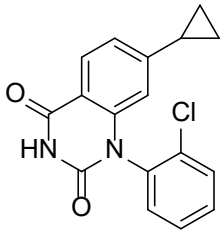
m/*z* [M+H]$^+$ 313,0.

7-Cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-cloro-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)benzamida.



m/z [M+H]$^+$ 313,0.

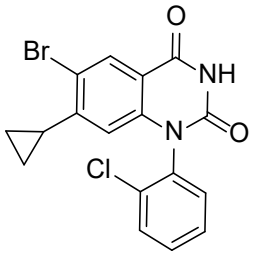
1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.



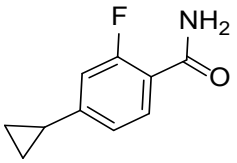
m/z [M+H]$^+$ 313,00.

Referencia 7

Síntesis de 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

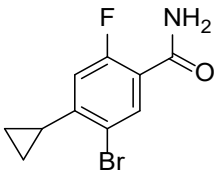


Paso 1: Síntesis de 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



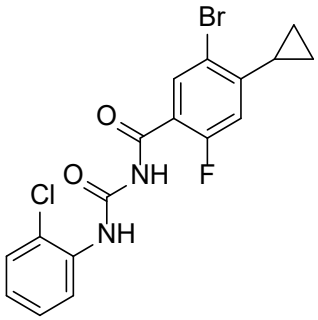
Un recipiente se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzamida (1 eq.), ácido ciclopropilborónico (3 eq.) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (0,1 eq.). Una mezcla 1:1 de tolueno:*t*-butanol (0,1 M) se agregó seguido de solución acuosa de carbonato de potasio (2 M, 4 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (0-100% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto al que hace referencia el título.

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



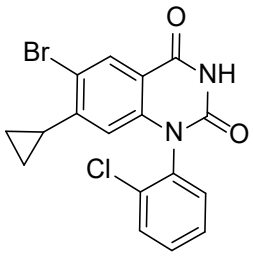
Un recipiente se cargó con 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida (1 eq.) y N-bromo-succinimida (1,2 eq.). Ácido trifluoroacético (0,5 M) se agregó seguido de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se vertió en agua y el compuesto al que hace referencia el título se recolectó mediante filtración.

Paso 3: Síntesis de 5-bromo-N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



Un barro de 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida (1 eq..) en DCE (0,5 M) se trató mediante goteo con cloruro de oxalilo (1,35 eq..) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se entibió a 55 °C durante 1 h y luego se continuó calentando a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el [producto] crudo en la forma de un aceite amarillo. Una solución de este isocianato crudo en DCE (1,2 M) a 0 °C se agregó mediante goteo a una solución enfriada de 2-cloroanilina en DCE (0,4 M). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM, y se secaron para obtener el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blanco.

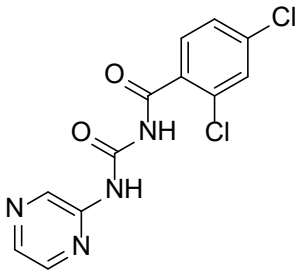
Paso 4: Síntesis de 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Un barro de 5-bromo-N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida en DME:tolueno (0,06 M, 1:1 v/v) se enfrió hasta 0 °C y se trató mediante el agregado en trozos de NaH (60% dispersión en aceite, 3,1 eq.). Después del agregado, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se [calentó] a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en 20% aq. HCl. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y el sólido blancuzco se filtró, se lavó con Et_2O, se secó para obtener producto crudo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. *m*/*z* $[M+H]^+$ 392,0.

Referencia 8

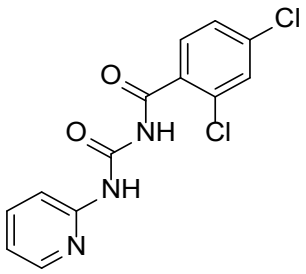
Síntesis de 2,4-dicloro-N-(pirazin-2-ilcarbamoil)benzamida



Un barro de 2,4-diclorobenzamida (1 eq..) en DCE (0,5 M) se trató mediante goteo con cloruro de oxalilo (1,35 eq..) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se entibió a 55 °C durante 1 h y luego se continuó calentando a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el [producto] crudo isocianato de 2,4-diclorobenzoil en la forma de un aceite amarillo. Una solución de este producto crudo en DCE (1,2 M) a 0 °C se agregó mediante goteo a una solución enfriada de pirazin-2-amina en DCE (0,4 M). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Los sólidos luego se filtraron, se lavaron con DCM, y se secaron para obtener el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blanco. *m*/*z* $[M+H]^+$ 311,0.

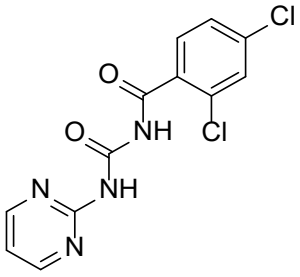
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos.

2,4-Dicloro-N-(piridin-2-ilcarbamoil)benzamida



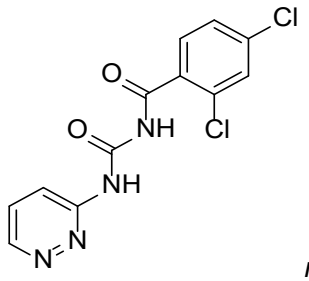
m/*z* [M+H]$^+$ 312,0

2,4-Dicloro-N-(pirimidin-2-ilcarbamoil)benzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y piridin-2-amina.



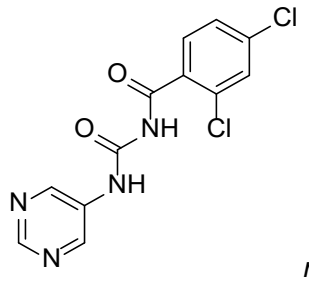
m/*z* [M+H]$^+$ 312,0.

2,4-Dicloro-N-(piridazin-3-ilcarbamoil)benzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y piridazin-3-amina.



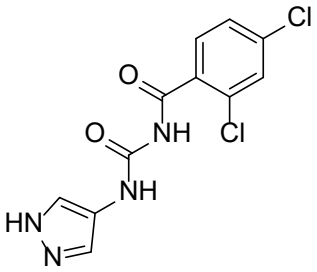
m/*z* [M+H]$^+$ 311,0

2,4-Dicloro-N-(pirimidin-5-ilcarbamoil)benzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y pirimidin-5-amina.



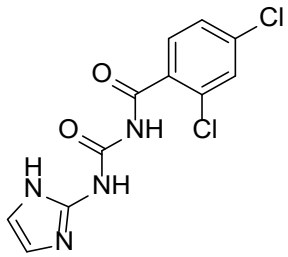
m/*z* [M+H]$^+$ 311,0

N-((1H-pirazol-4-il)carbamoil)-2,4-diclorobenzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y 1H-pirazol-4-amina.



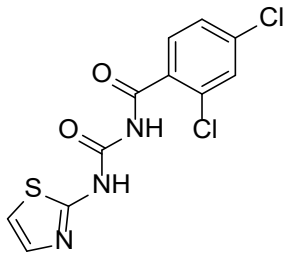
m/*z* $[M+H]^+$ 299,0

N-((1H-imidazol-2-il)carbamoil)-2,4-diclorobenzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y 1H-imidazol-2-amina.



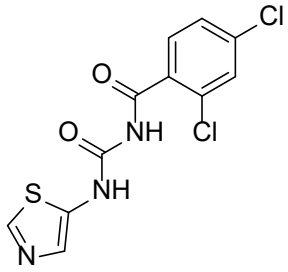
m/*z* $[M+H]^+$ 299,0

2,4-Dicloro-N-(tiazol-2-ilcarbamoil)benzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y tiazol-2-amina.



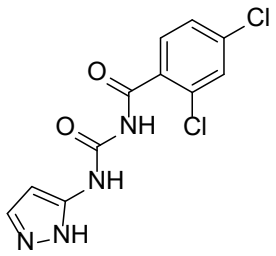
m/*z* $[M+H]^+$ 316,0

2,4-Dicloro-N-(tiazol-5-ilcarbamoil)benzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y tiazol-5-amina.



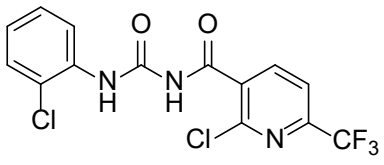
m/*z* $[M+H]^+$ 316,0

N-((1H-Pirazol-5-il)carbamoil)-2,4-diclorobenzamida se preparó utilizando 2,4-diclorobenzamida y 1H-pirazol-5-amina.



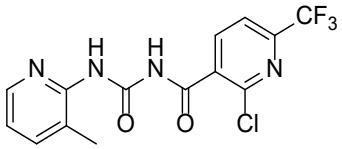
m/*z* [M+H]$^+$ 299,0

2-Cloro-N-((2-clorofenil)carbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó utilizando 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida y 2-cloroanilina.



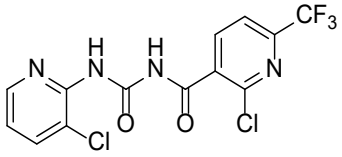
m/z [M+H]$^+$ 377,98.

2-Cloro-N-((3-metilpiridin-2-il)carbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó utilizando 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida y 3-metilpiridin-2-amina.



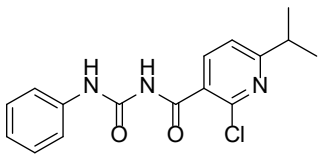
m/*z* [M+H]$^+$ 359,24

2-Cloro-N-((3-cloropiridin-2-il)carbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó utilizando 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida y 3-cloropiridin-2-amina.



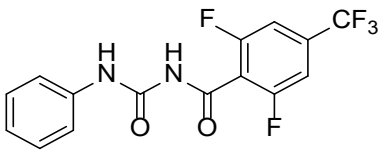
m/*z* [M+H]$^+$ 379,22

2-Cloro-6-isopropil-N-(fenilcarbamoil)nicotinamida se preparó utilizando 2-cloro-6-isopropilnicotinamidanicotinamida y anilina.

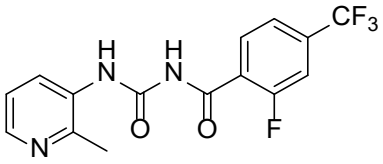


m/*z* [M+H]$^+$ 318,1

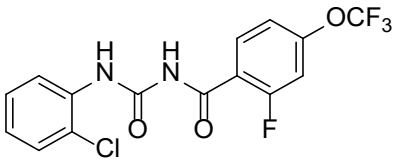
2,6-Difluoro-N-(fenilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó utilizando 2,6-difluoro-4-(trifluorometil)benzamida y anilina.



2-Fluoro-N-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó utilizando 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida y 2-metilpiridin-3-amina.

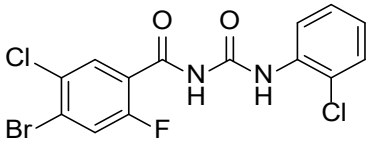


***N*-((2-Clorofenil)carbamoil)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida** se preparó utilizando 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida y 2-metilpiridin-3-amina.



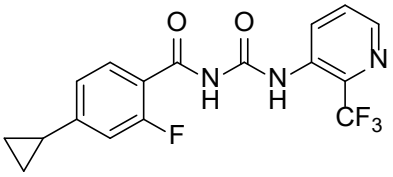
m/*z* [M+H]$^+$ 377,27.

4-Bromo-5-cloro-N-((2-clorofenil)carbamoil)-2-fluorobenzamida se preparó utilizando 4-bromo-5-cloro-2-fluorobenzamida y 2-cloroanilina.



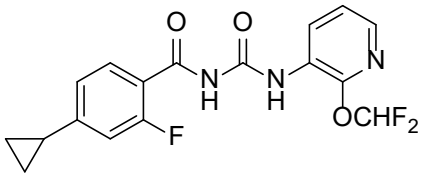
m/*z* [M+H]$^+$ 406,9 (principal).

4-Ciclopropil-2-fluoro-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)benzamida se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida y 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.



m/*z* [M+H]$^+$ 368,0.

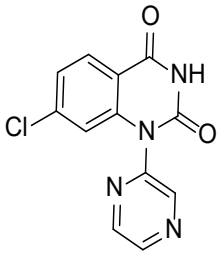
4-Ciclopropil-N-((2-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-2-fluorobenzamida se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluorobenzamida y 2-(trifluorometoxi)piridin-3-amina.



m/*z* [M+H]$^+$ 366,1.

Referencia 9

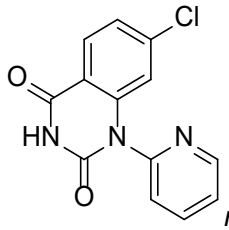
Síntesis de 7-cloro-1-(pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Un barro de 2,4-dicloro-N-(pirazin-2-ilcarbamoil)benzamida en DMF (0,06 M) a temperatura ambiente se trató mediante goteo con KHMDS (3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 18 h. Agua se agregó a la mezcla de reacción al completarse [la reacción], para solubilizar el producto completamente, el cual inmediatamente se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (20-60% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m*/*z* [M+H]$^+$ 276,0

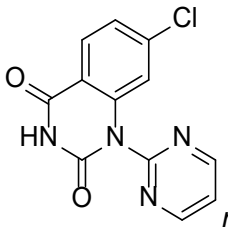
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos [utilizando] 2,4-dicloro-N-(pirazin-2-ilcarbamoil)benzamida:

7-Cloro-1-(piridin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,4-dicloro-N-(piridin-2-ilcarbamoil)benzamida



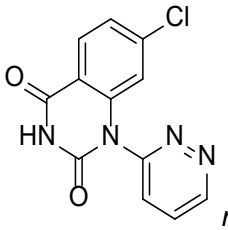
m/*z* [M+H]$^+$ 274,0.

7-Cloro-1-(pirimidin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,4-dicloro-N-(pirimidin-2-ilcarbamoil)benzamida



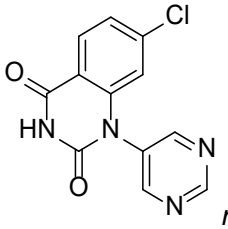
m/*z* [M+H]$^+$ 276,0

7-Cloro-1-(piridazin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,4-dicloro-N-(piridazin-3-ilcarbamoil)benzamida



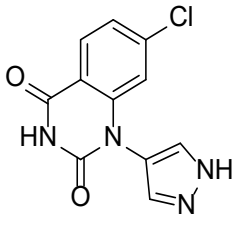
m/*z* [M+H]$^+$ 276,0

7-Cloro-1-(pirimidin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,4-dicloro-N-(pirimidin-5-ilcarbamoil)benzamida



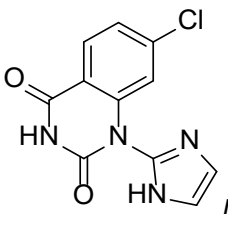
m/*z* [M+H]$^+$ 276,0

7-Cloro-1-(1H-pirazol-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((1H-pirazol-4-il)carbamoil)-2,4-diclorobenzamida



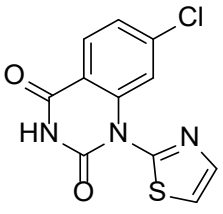
m/*z* [M+H]$^+$ 263,0

7-Cloro-1-(1H-imidazol-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((1H-imidazol-2-il)carbamoil)-2,4-diclorobenzamida



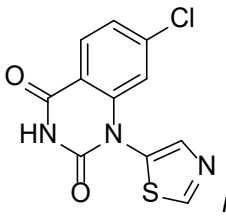
m/*z* [M+H]$^+$ 263,0

7-Cloro-1-(tiazol-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,4-dicloro-N-(tiazol-2-ilcarbamoil)benzamida



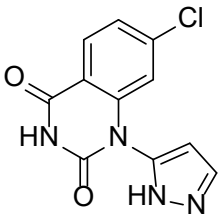
m/z $[M+H]^+$ 280,0

7-Cloro-1-(tiazol-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,4-dicloro-N-(tiazol-5-ilcarbamoil)benzamida



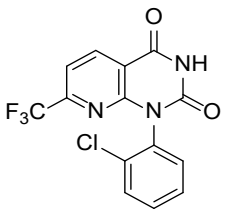
m/z $[M+H]^+$ 280,0

7-Cloro-1-(1H-pirazol-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((1H-pirazol-5-il)carbamoil)-2,4-diclorobenzamida



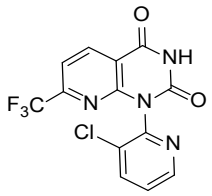
m/z $[M+H]^+$ 263,0

1-(2-Clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-clorofenil)carbamoil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinamida



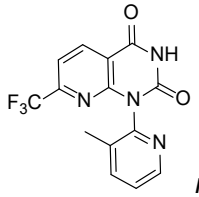
m/z [M+H]+ 342,31

1-(3-Cloropiridin-2-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-clorofenil)carbamoil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)nicotinamida



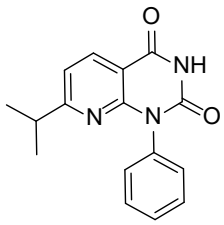
m/*z* [M+H]$^+$ 343,03

1-(3-Metilpiridin-2-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona utilizando 2-fluoro-N-((3-metilpiridin-2-il)carbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida



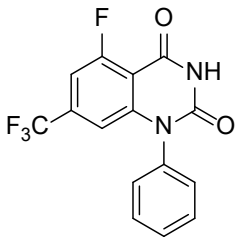
m/*z* [M+H]$^+$ 323,29

7-Isopropil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona utilizando 2-fluoro-6-isopropil-N-(fenilcarbamoil)nicotinamida



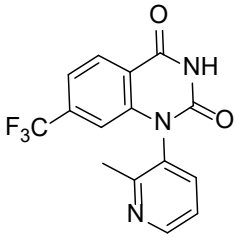
m/*z* [M+H]$^+$ 282,1

5-Fluoro-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-difluoro-N-(fenilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida



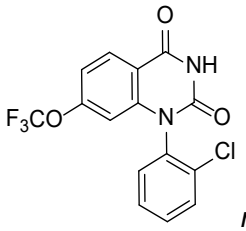
m/*z* [M+H]$^+$ 325,3.

1-(2-Metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-N-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida



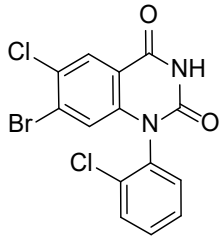
m/*z* [M+H]$^+$ 322,33.

1-(2-Clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-clorofenil)carbamoil)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida



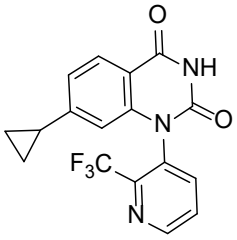
m/*z* $[M+H]^+$ 357,24.

7-Bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-bromo-5-cloro-N-((2-clorofenil)carbamoil)-2-fluorobenzamida



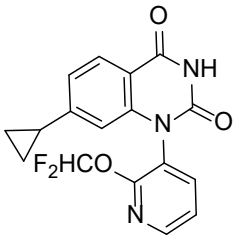
m/*z* $[M+H]^+$ 384,9

7-Ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)benzamida



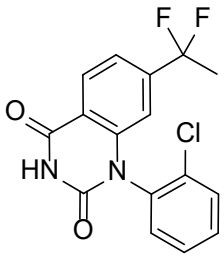
m/*z* $[M+H]^+$ 348,1

7-Ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-N-((2-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-2-fluorobenzamida

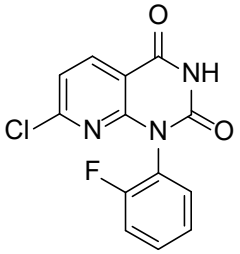


m/*z* $[M+H]^+$ 346,1

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida

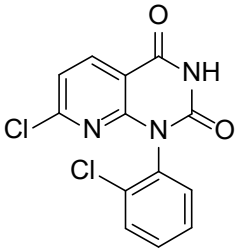


7-Cloro-1-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-dicloro-N-((2-fluorofenil)carbamoil)nicotinamida.



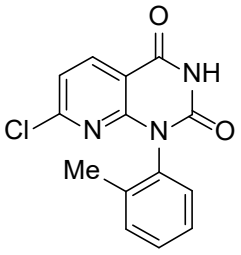
m/*z* $[M+H]^+$ 292,0

7-Cloro-1-(2-clorofenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-dicloro-N-((2-clorofenil)carbamoil)nicotinamida.



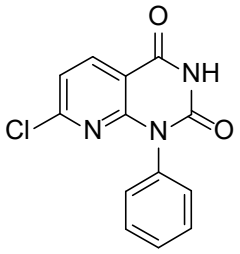
m/*z* $[M+H]^+$ 308,0

7-Cloro-1-(o-tolil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-dicloro-N-(o-tolilcarbamoil)nicotinamida



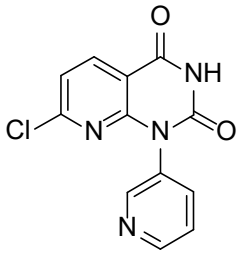
m/*z* $[M+H]^+$ 288,05.

7-Cloro-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-dicloro-N-(fenilcarbamoil)nicotinamida.



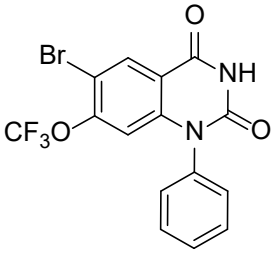
m/*z* [M+H]$^+$ 374,05

7-Cloro-1-(piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-dicloro-N-(piridin-3-ilcarbamoil)nicotinamida.



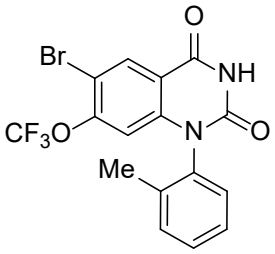
m/*z* [M+H]$^+$ 275,0

6-Bromo-1-fenil-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 5-bromo-2-fluoro-N-(fenilcarbamoil)-4-(trifluorometoxi)benzamida.



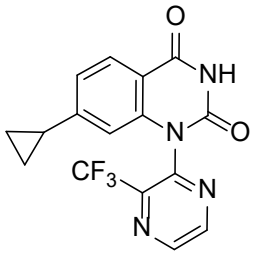
m/*z* [M+H]$^+$ 402,9, 400,9

6-Bromo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 5-bromo-2-fluoro-N-(o-tolilcarbamoil)-4-(trifluorometoxi)benzamida.



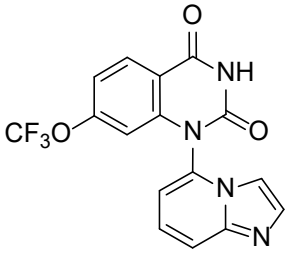
m/*z* [M+H]$^+$ 416,9, 414,9

7-Ciclopropil-1-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-cloro-4-ciclopropil-N-((3-(trifluorometil)pirazin-2-il)carbamoil)benzamida.



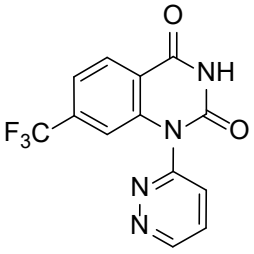
m/*z* [M+H]$^+$ 349,0.

1-(Imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamoil)-4-(trifluorometoxi)benzamida.



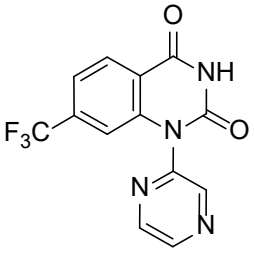
m/*z* [M+H]$^+$ 363,0.

1-(Piridazin-3-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-N-(piridazin-3-ilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida.



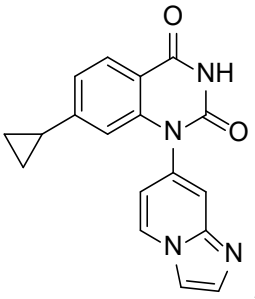
m/*z* [M+H]$^+$ 309,05.

1-(Pirazin-2-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-N-(pirazin-2-ilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida.



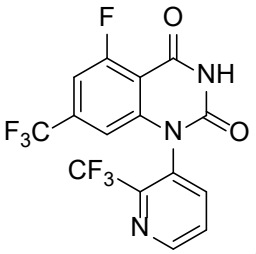
m/*z* [M+H]$^+$ 309,05.

7-Ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)benzamida.



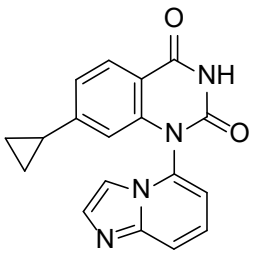
m/*z* [M+H]$^+$ 319,00.

5-Fluoro-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-difluoro-4-(trifluorometil)-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)benzamida.

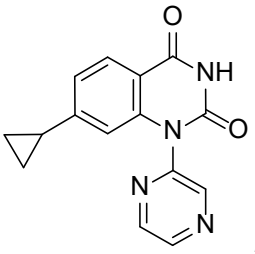


m/*z* [M+H]$^+$ 394,00.

7-Ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-ilcarbamoil)benzamida.

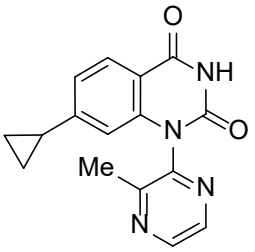


7-Ciclopropil-1-(pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-N-(pirazin-2-ilcarbamoil)benzamida.



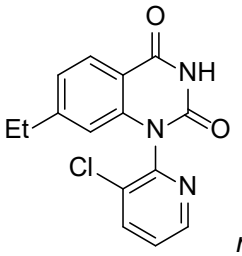
m/*z* [M+H]$^+$ 281,00.

7-Ciclopropil-1-(3-metilpirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-N-((3-metilpirazin-2-il)carbamoil)benzamida.



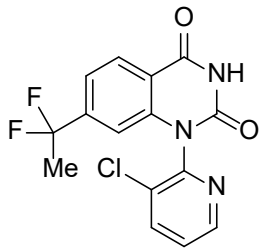
m/*z* [M+H]$^+$ 295,00.

1-(3-Cloropiridin-2-il)-7-etilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((3-cloropiridin-2-il)carbamoil)-4-etil-2-fluorobenzamida



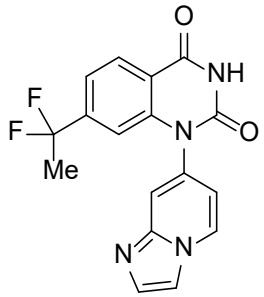
m/*z* [M+H]$^+$ 302,0.

1-(3-Cloropiridin-2-il)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((3-cloropiridin-2-il)carbamoil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzamida.



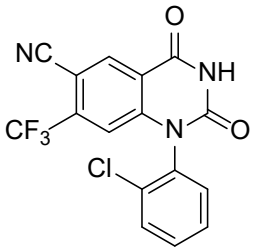
m/*z* [M+H]$^+$ 338,0.

7-(1,1-Difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-N-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)benzamida.



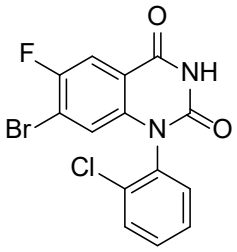
m/*z* [M+H]$^+$ 343,0.

1-(2-Clorofenil)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando N-((2-clorofenil)carbamoil)-5-ciano-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida.

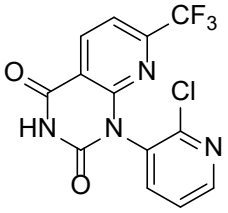


m/*z* [M+H]$^+$ 366,0.

7-Bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-bromo-N-((2-clorofenil)carbamoil)-2,5-difluorobenzamida.

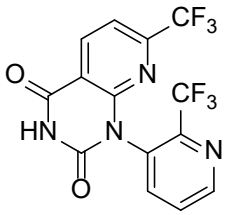


1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-cloro-N-((2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida.

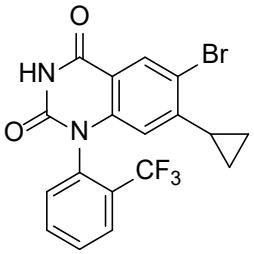


m/*z* [M+H]$^+$ 343,1

7-(Trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-Cloro-6-(trifluorometil)-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)nicotinamida.

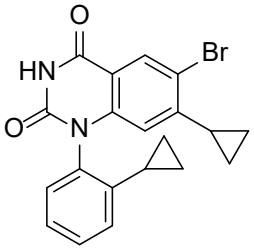


6-Bromo-7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolina- 2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluoro-N-((2-(trifluorometil)fenil)-carbamoil)benzamida.



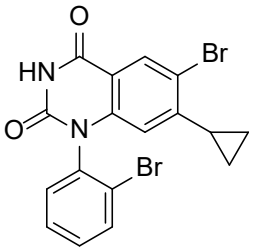
m/z $[M+H]^+$ 425,27.

6-Bromo-7-ciclopropil-1-(2-ciclopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 5-bromo-4-ciclopropil-N-((2-ciclopropilfenil)carbamoil)-2-fluorobenzamida.



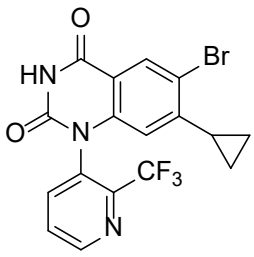
m/z $[M+H]^+$ 397,36.

6-Bromo-1-(2-bromofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 5-bromo-N-((2-bromofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.

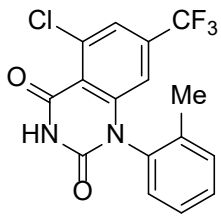


m/z $[M+H]^+$ 435,24.

6-Bromo-7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluoro-N-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)benzamida.

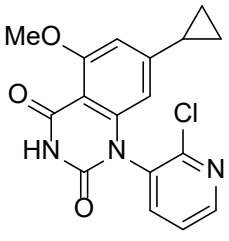


5-Cloro-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2,6-dicloro-N-(o-tolilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida.



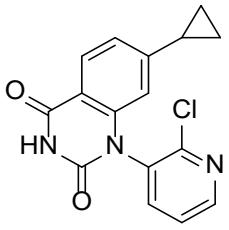
m/z [M+H] $^{+}$ 355,29.

1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida.



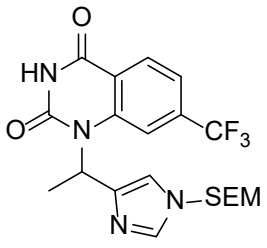
m/z [M+H]$^{+}$ 344,33.

1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



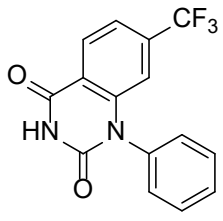
m/z [M+H]$^{+}$ 314,3.

7-(Trifluorometil)-1-(1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-4-(trifluorometil)-N-((1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etil)carbamoil)benzamida.



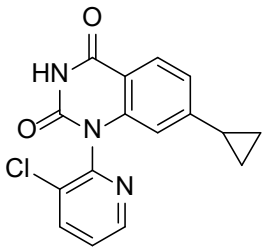
m/z [M+H]$^{+}$ 455,53.

1-Fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-N-(fenilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida.



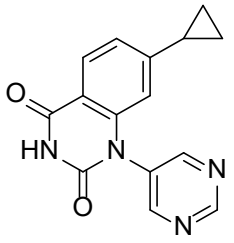
m/z [M+H]$^+$ 307,34.

1-(3-Cloropiridin-2-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((3-cloropiridin-2-il)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.

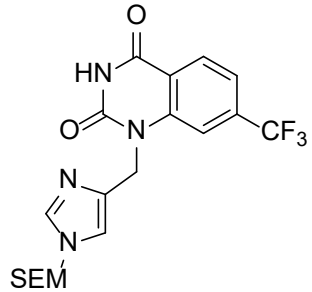


m/z [M+H]$^+$ 314,2.

7-Ciclopropil-1-(pirimidin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó by con 4-ciclopropil-2-fluoro-N-(pirimidin-5-ilcarbamoil)benzamida.

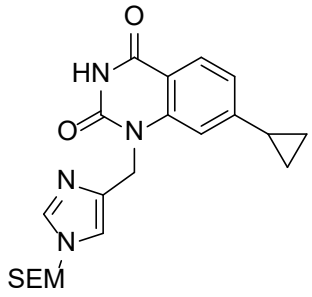


7-(Trifluorometil)-1-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-4-(trifluorometil)-N-(((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)metil)carbamoil)benzamida.



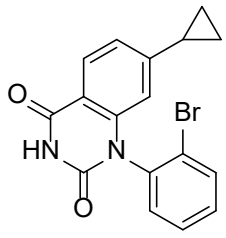
m/z [M+H]$^+$ 441,34.

7-Ciclopropil-1-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-cloro-4-ciclopropil-N-(((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) metil)carbamoil) benzamida.



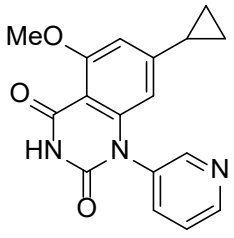
m/z $[M+H]^+$ 413,47.

1-(2-Bromofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-((2-Bromofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.



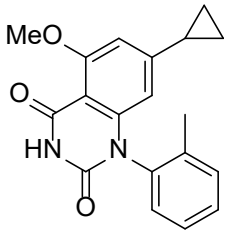
m/z $[M+H]^+$ 357,24.

7-Ciclopropil-5-metoxi-1-(piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-N-(piridin-3-ilcarbamoil)benzamida.



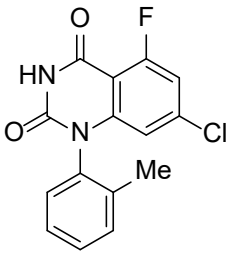
m/z $[M+H]^+$ 310,28.

7-ciclopropil-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida.



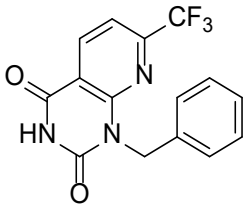
m/z $[M+]^+$ 323,38.

7-Cloro-5-fluoro-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-cloro-2,6-difluoro-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida.



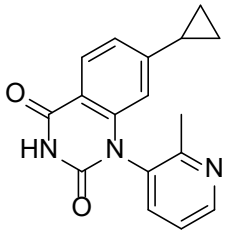
m/z $[M+H]^+$ 305,20.

1-Bencil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando N-(bencilcarbamoil)-2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida.



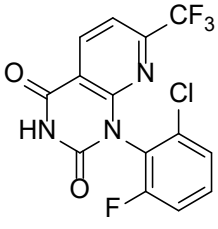
m/z $[M+H]^+$ 322,2.

7-Ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 4-ciclopropil-2-fluoro-N-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)benzamida.



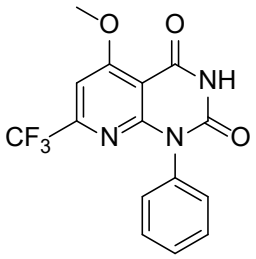
m/z $[M+H]^+$ 294,2.

1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-cloro-N-((2-cloro-6-fluorofenil)carbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida.



m/z $[M+H]^+$ 360,2.

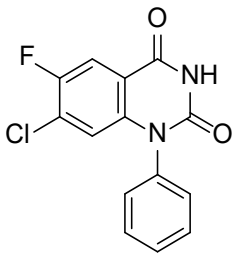
5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-cloro-4-metoxi-N-(fenilcarbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida.



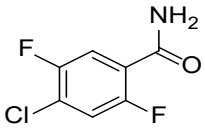
m/z $[M+H]^+$ 338,26.

Referencia 10

Síntesis de 7-cloro-6-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

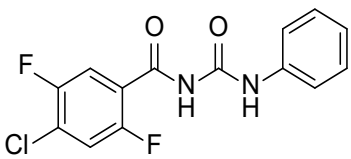


Paso 1: Síntesis de 4-cloro-2,5-difluorobenzamida



A una solución agitada de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico (1 eq.) en THF (0,9 M) se agregaron DIPEA (5 eq.), HATU (1,2 eq.) y NH_3 (0,4 M en THF, 3 eq.) en un matraz sellado a 0 °C. La resultante mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y el avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se agitó con hielo molido durante 2 h, luego se filtró y se secó bajo alto vacío para dar 4-cloro-2,5-difluorobenzamida en la forma de un sólido blanco.

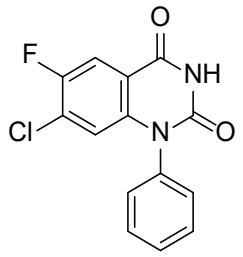
Paso 2: Síntesis de 4-cloro-2,5-difluoro-N-(fenilcarbamoil)benzamida.



A una solución agitada de 4-cloro-2,5-difluorobenzamida (1 eq.) en tolueno (0,5 M) se agregó isocianato de fenilo (1 eq.) y la resultante mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc [y] luego se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentraron. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía

en columna (10% EtOAc/Hexanos) para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco.

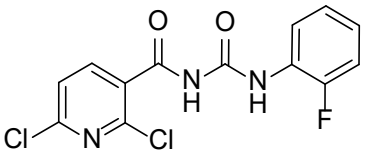
Paso 3: Síntesis de 7-cloro-6-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



A una solución agitada de 4-cloro-2,5-difluoro-N-(fenilcarbamoil)benzamida (1 eq.) en THF (0,25 M) se agregó KHMDS (1 M en THF, 1 eq.) a 0 °C. La resultante mezcla de reacción se entibió hasta la temperatura ambiente y 18-crown-6 (0,01, g, cat.) se agregó. Después de calentar a 75 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua. La capa orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El [producto] sólido crudo se lavó con éter dietílico y n-pentano, luego se filtró y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,13-11,95 (m, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,77-7,55 (m, 3 H), 7,46 (m, 2 H), 6,43 (d, *J* = 5,89 Hz, 1 H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 291,13.

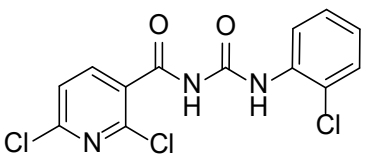
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia **10**, Paso 2 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

2,6-Dicloro-N-((2-fluorofenil)carbamoil)nicotinamida se preparó utilizando 1-fluoro-2-isocianatobenceno y 2,6-dicloronicotinamida



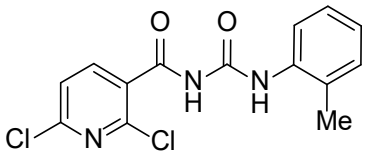
m/*z* $[M+H]^+$ 329,0

2,6-dicloro-n-((2-clorofenil)carbamoil)nicotinamida se preparó utilizando 1-cloro-2-isocianatobenceno y 2,6-dicloronicotinamida



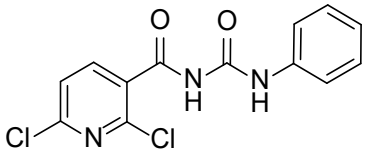
m/*z* $[M+H]^+$ 345,95, 343,95

2,6-dicloro-N-(o-tolilcarbamoil)nicotinamida se preparó utilizando 1-isocianato-2-metilbenceno y 2,6-dicloronicotinamida



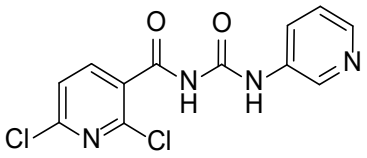
m/z [M+H]$^+$ 324,0

2,6-Dicloro-N-(fenilcarbamoil)nicotinamida se preparó utilizando 2,6-dicloronicotinamida



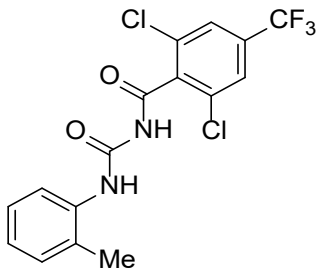
m/z [M+H]$^+$ 310,0

2,6-Dicloro-N-(piridin-3-ilcarbamoil)nicotinamida se preparó utilizando 3-isocianatopiridina y 2,6-dicloronicotinamida



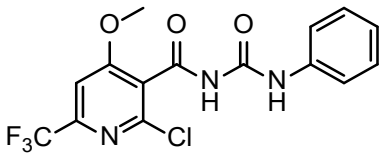
m/z [M+H]$^+$ 312,2

2,6-Dicloro-N-(o-tolilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó utilizando 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzamida y 1-isocianato-2-metilbenceno.



m/z [M+H]$^+$ 391,35.

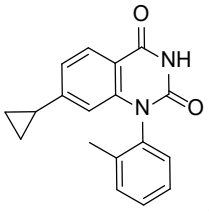
2-cloro-4-metoxi-N-(fenilcarbamoil)-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó utilizando 2-cloro-4-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinamida y isocianato de fenilo.



m/z [M+H]$^+$ 374,23.

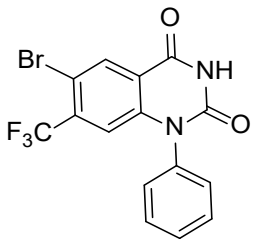
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia 10, Paso 3 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

7-Ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



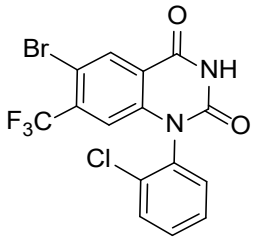
m/z $[M+H]^+$ 293,25

6-Bromo-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



m/*z* $[M+H]^+$ 384,9.

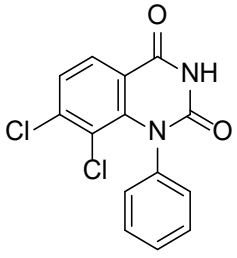
6-Bromo-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



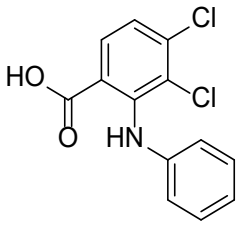
m/*z* $[M+H]^+$ 418,8.

Referencia 11

Síntesis de 7,8-dicloro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

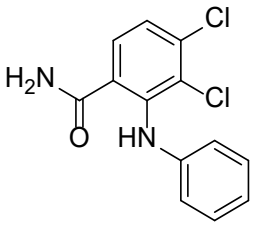


Paso 1: Síntesis de ácido 3,4-dicloro-2-(fenilamino)benzoico



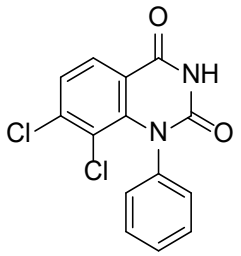
Un matraz se cargó con ácido 2-amino-3,4-diclorobenzoico (1 eq.), trietilamina (4 eq.) y bromobenceno (1 eq.). Dioxano (1 M) y (II) acetato de cobre (1 eq.) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, una cantidad adicional de bromobenceno se agregó (1 eq.) y luego se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con 1 N HCl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (0-50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto al que hace referencia el título.

Paso 2: Síntesis de 3,4-dicloro-2-(fenilamino)benzamida



A una solución agitada de ácido 3,4-dicloro-2-(fenilamino)benzoico (1 eq.) en THF (0,9 M) se agregaron DIPEA (5 eq.), HATU (1,2 eq.) y luego se agregó NH_3 (0,4 M en THF, 3 eq.) en un matraz sellado a 0 °C. La resultante mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se agitó con hielo molido durante 2 h, luego se filtró y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blanco.

Paso 3: Síntesis de 7,8-dicloro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

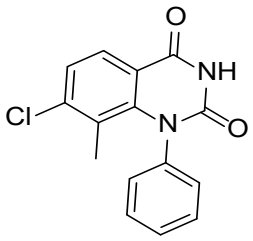


Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 3,4-dicloro-2-(fenilamino)benzamida (1,0 eq.) y DMF (0,2 M). al recipiente de reacción a 0 °C se agregó NaH (60% en aceite

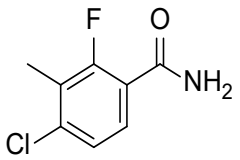
mineral, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. CDI (1,5 eq.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se detuvo mediante el agregado de MeOH (0,5 mL) y AcOH (0,2 mL). La mezcla de reacción cruda directamente se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (20-75% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%).^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 307,0

Referencia 12

Síntesis de 7-cloro-8-metil-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

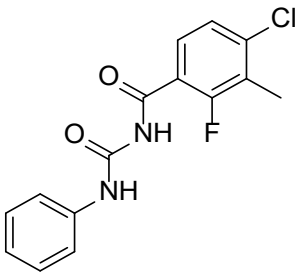


Paso 1: Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamida



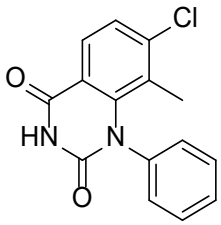
Un matraz se cargó con ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metilbenzoico, (1 eq.), hidroxibenzotriazol (0,2 eq.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etilcarbodiimida (1,5 eq.). DMF (0,5 M) se agregó seguido de diisopropiletil amina (2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, seguido del agregado de cloruro de amonio (5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con 1 N HCl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título.

Paso 2: Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-3-metil-N-(fenilcarbamoil)benzamida



Un barro de 4-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamida (1 eq..) en DCE (0,5 M) se trató mediante goteo con cloruro de oxalilo (1,35 eq..) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se entibió a 55 °C durante 1 h y luego se continuó calentando a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el [producto] crudo en la forma de un aceite amarillo. Una solución de este [producto] crudo de isocianato de 4-cloro-2-fluoro-3-metilbenzoilo en DCE (1,2 M) a 0 °C se agregó mediante goteo a una solución enfriada de anilina en DCE (0,4 M). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Los sólidos luego se filtraron, se lavaron con DCM, y se secaron para obtener el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blanco.

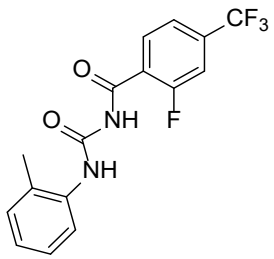
Paso 3: Síntesis de 7-cloro-8-metil-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Un barro de 4-cloro-2-fluoro-3-metil-N-(fenilcarbamoil)benzamida en DMF (0,06 M) se enfrió hasta 0 °C y se trató mediante el agregado en trozos de NaH (60% dispersión en aceite, 3,1 eq.). Después de completar el agregado el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en 20% aq. HCl. La mezcla resultante se agitó vigorosamente, y el sólido blancuzco se filtró, se lavó con Et_2O, se secó para obtener el compuesto al que hace referencia el título y se utilizó como tal en el siguiente paso sin purificación.^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 287,0.

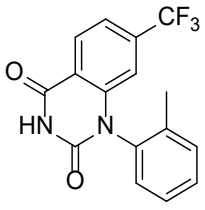
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, los siguientes compuestos se prepararon [utilizando] 4-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamida:

2-Fluoro-N-(o-tolilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida se preparó utilizando o-toluidina y 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida



m/z $[M+H]^+$ 341,00

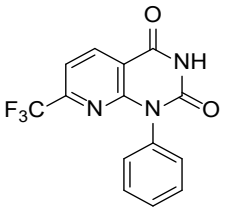
1-(o-Tolil)-7-trifluorometilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 2-fluoro-N-(o-tolilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida.



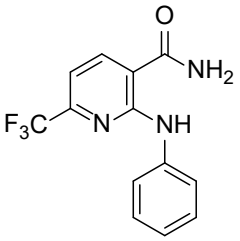
m/z $[M+H]^+$ 321,00

Referencia 13

Síntesis de 1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



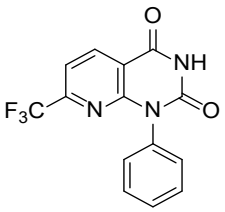
Paso 1: Síntesis de 2-(fenilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida



Un matraz de fondo redondo se purgó con nitrógeno y una solución de KHMDS (2,5 eq., 1 M THF) se agregó al matraz que contenía una solución agitada vigorosamente de 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinamida (1 eq.) y anilina (1,1 eq.) en tolueno o THF (0,4 M) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se evaporó hasta la mitad de su volumen para eliminar THF. La porción sólida se filtró, se lavó con una cantidad

adicional de tolueno, y se secó bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m*/*z* $[M+H]^+$ 282,1

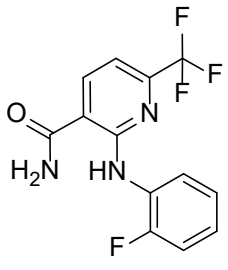
Paso 2: Síntesis de 1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Procediendo en forma análoga a lo descrito en la anterior Referencia 2 pero reemplazando la 4-cloro-2-(piridin-3-ilamino)benzamida por 2-(fenilamino)-6-(trifluorometil)nicotinamida, dio el compuesto al que hace referencia el título.

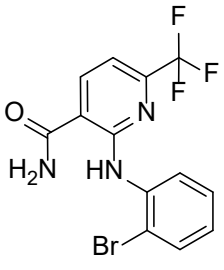
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia 13, Paso 1 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

2-((2-Fluorofenil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó reemplazando la anilina por 2-fluoroanilina.



m/*z* $[M+H]^+$ 300,0.

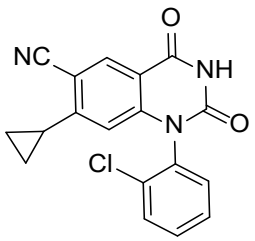
2-((2-Bromofenil)amino)-6-(trifluorometil)nicotinamida se preparó reemplazando la anilina por 2-bromoanilina.



m/*z* $[M+H]^+$ 360,0, 362,0

Referencia 14

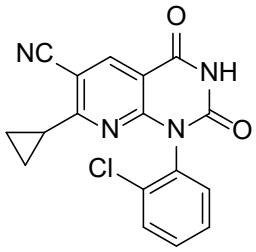
Síntesis de 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo



Un recipiente se cargó con 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1 eq.) y cianuro de cobre (2 eq.). Dimetilformamida se agregó (0,5 M) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se filtró y se purificó mediante [cromatografía] de fase inversa (30-60% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m*/*z* $[M+H]^+$ 338,0.

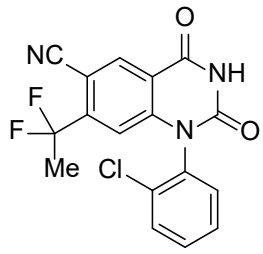
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia 14 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



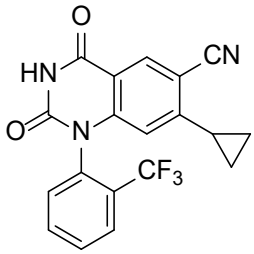
m/*z* $[M+H]^+$ 339,0.

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



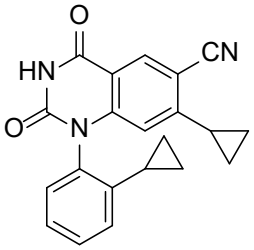
m/*z* $[M+H]^+$ 362,0.

7-Ciclopropil-2,4-dioxo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 6-bromo-7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



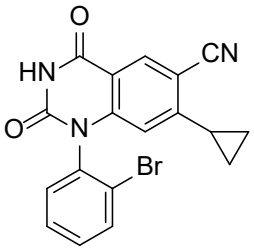
m/z $[M+H]^+$ 372,3.

7-Ciclopropil-1-(2-ciclopropilfenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 6-bromo-7-ciclopropil-1-(2-ciclopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



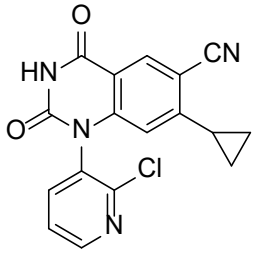
m/z $[M+H]^+$ 344,46.

1-(2-Bromofenil)-7-ciclopropil-2, 4-dioxo-1, 2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-bromofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



m/z $[M+H]^+$ 382,28.

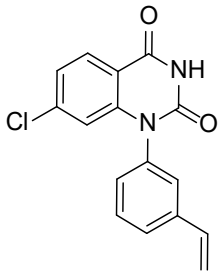
1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó 6-bromo-1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-hidroxiquinazolin-2(1H)-ona.



m/z $[M+H]^+$ 339,4.

Referencia 15

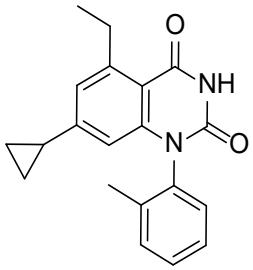
Síntesis de 7-cloro-1-(3-vinilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



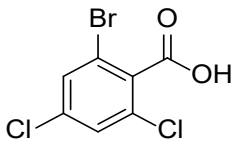
A una solución agitada de 1-(3-bromofenil)-7-cloro-4-hidroxiquinazolin-2(1H)-ona (8 g, 22,8 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 M) en un tubo sellado se agregó fluoruro de potasio (3 eq.) y tributil(vinil)estanano (1,5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasó con gas argón durante 20 min. Pd $(OAc)_2$ (10 mol%) se agregó y la mezcla de reacción se desgasó nuevamente durante 5 min. La resultante mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Al completarse [la reacción], la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4. Las [capas] orgánicas luego se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía en columna (1:6 EtOAc/hex) para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido amarillo. *m*/*z* $[M-H]^+$ 298,73.

Referencia 16

Síntesis de 7-ciclopropil-5-etil-4-hidroxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona



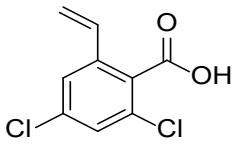
Paso 1: Síntesis de ácido 2-bromo-4,6-diclorobenzoico



Nitrito de butilo (2 eq.) se agregó mediante goteo a 0 °C a una suspensión de $CuBr_2$ (1,2 eq.) en acetonitrilo (0,25 M). La reacción se agitó durante 10 min y ácido 2-amino-4,6-diclorobenzoico (1 eq.) se agregó en trozos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16

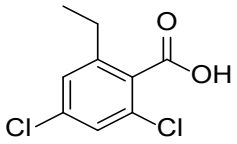
h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y la mezcla de reacción se detuvo con HCl 1N. La solución luego se extrajo con éter dietílico. El pH de la fase orgánica se llevó a pH 12 con NaOH 2N. La fase acuosa se llevó a pH 2 con 2 N HCl y luego se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 2-bromo-4,6-diclorobenzoico en la forma de un sólido blancuzco.

Paso 2: Síntesis de ácido 2,4-dicloro-6-vinilbenzoico



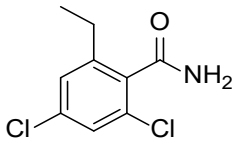
A una solución agitada de ácido 2-bromo-4,6-diclorobenzoico (1 eq.) en DMSO:H_2O (3:1, 0,2 M) se agregó éster pinacólico del ácido vinilborónico (1,2 eq.), K_2CO_3 (3 eq.) y Pd(dppf)Cl_2 (5 mol%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó bajo argón durante 10 min., y luego se calentó a 120 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1 N HCl y EtOAc y luego se lavó con solución de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentraron bajo presión reducida. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía en columna (20% EtOAc/Hexano) [y] luego se concentró bajo presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-6-vinilbenzoico en la forma de un [producto] semisólido blancuzco.

Paso 3: Síntesis de ácido 2,4-dicloro-6-etilbenzoico



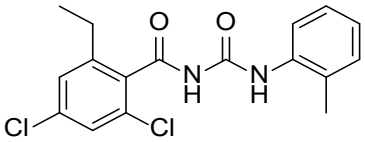
A una solución agitada de ácido 2,4-dicloro-6-vinilbenzoico (1 eq.) en EtOAc (0,3 M) se agregó 10% Pd/C (10 mol%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h[,] luego se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó varias veces con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar ácido 2,4-dicloro-6-etilbenzoico en la forma de un líquido viscoso que se continuó utilizando en el siguiente paso sin purificación alguna.

Paso 4: Síntesis de 2,4-dicloro-6-etilbenzamida



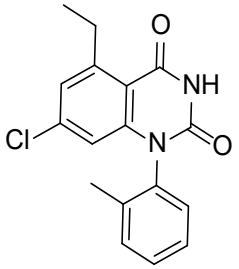
A una solución agitada de ácido 2,4-dicloro-6-etilbenzoico (1 eq.) en DMF (0,4 M) se agregó HATU (1,5 eq.), DIPEA (5 eq.) seguido del agregado de NH_4Cl (5 eq.) a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentraron bajo presión reducida para dar a producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexano) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco.

Paso 5: Síntesis de 2,4-dicloro-6-etil-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida



A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-etilbenzamida (1 eq.) en DCE (0,3 M) se agregaron cloruro de oxalilo (1,9 eq.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y luego se concentró para dar el [producto] crudo de 2,4-dicloro-6-isocianato de etilbenzoilo en la forma de un líquido gomoso. A una solución agitada de o-toluidina (1,2 eq.) en DCE (1,4 M) a 0 °C se agregó lentamente el [producto] crudo isocianato en suspensión de DCE (1,5 M) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró bajo vacío. El residuo sólido se lavó con pentano y se secó bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco.

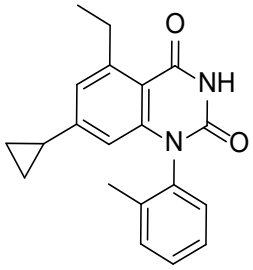
Paso 6: Síntesis de 7-cloro-5-etil-4-hidroxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona



A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-etil-N-(o-tolilcarbamoil)benzamida (1 g, 2,9 mmol) en DMF (0,7 M) se agregó lentamente KHMDS (2 eq., 1,0 M en THF) mediante

goteo a 0 °C. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h y luego se diluyó con agua y se agregó lentamente 1 N HCl. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con agua, se secaron bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido amarillo claro.

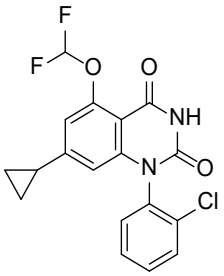
Paso 7: Síntesis de 7-ciclopropil-5-etil-4-hidroxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona



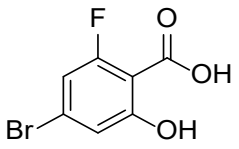
A una solución agitada de 7-cloro-5-etil-4-hidroxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona (1 eq.) en tolueno:H_2O (8:2, 0,6 M) se agregó ácido ciclopropilborónico (10 eq.), K_3PO_4 (3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min, y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%) se agregó. Después de agitar la mezcla de reacción a 150 °C en el microondas durante 1 h, la misma se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10-20% EtOAc/Hexano) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco. *m/z* $[M+H]^+$ 321,41.

Referencia 17

Síntesis de 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-(difluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

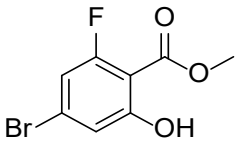


Paso 1: Síntesis de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoico



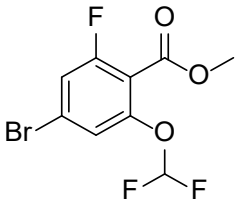
A una solución agitada de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (1 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (0,85 M) se agregó hidróxido de sodio (4 eq.) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a 120 °C y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y ice agua se agregó. Esta mezcla se acidificó con 2 N HCl (100 mL) hasta [alcanzar] aproximadamente pH 1 y los precipitados se filtraron y se lavaron con agua para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco.

Paso 2: Síntesis de 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metilo



A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoico (1 eq.) en metanol (0,4 M) se agregó cloruro de tionilo (0,36 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 72 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se detuvo con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturaday se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco.

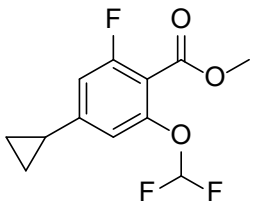
Paso 3: Síntesis de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoato de metilo



A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metilo (1 eq.) en acetonitrilo/agua (1:1, 0,2 M) se agregó hidróxido de potasio (20 eq.) a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta -78 °C y (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (2 eq.) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar producto crudo. La purificación mediante cromatografía en

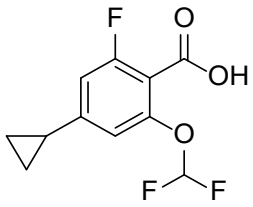
columna (5% EtOAc/Hexano) dio el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un líquido incoloro.

Paso 4: Síntesis de 4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoato de metilo



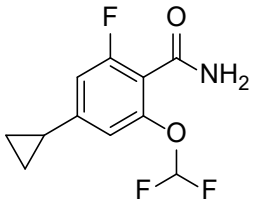
A una solución agitada de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoato de metilo (1 eq.) en tolueno/agua (1:1, 0,2 M) se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,5 eq.) y Na_2CO_3 (3 eq.). La resultante mezcla de reacción se desgasó durante 20 min bajo atmósfera de argón y $PdCl_2$(dppf)·DCM (10 mol%) se agregó. Después de agitar a 120 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna utilizando silica (5% EtOAc/Hexanos) y [la concentración] bajo presión reducida dio el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un líquido incoloro.

Paso 5: Síntesis de ácido 4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoico



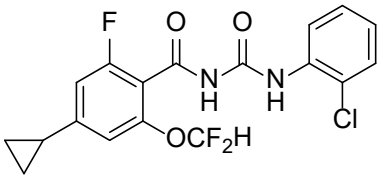
A una solución agitada de 4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoato de metilo (1 eq.) en MeOH/THF/H_2O (2:2:1, 0,17 M) se agregó LiOH.H_2O (2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a RT. Metanol se eliminó bajo presión reducida y agua se agregó al residuo remanente y la solución se acidificó con 2 N HCl hasta alcanzar aproximadamente pH 1. Los precipitados se filtraron y se secaron para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco.

Paso 6: Síntesis de 4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzamida



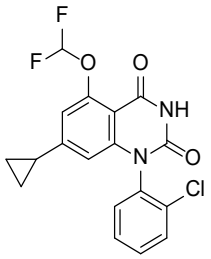
A una solución agitada de ácido 4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoico (1 eq.) en DMF (0,4 M) se agregaron NH_4Cl (5 eq.), DIPEA (3 eq.) y HATU (1,5 eq.) a RT. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido amarillo claro.

Paso 7: Síntesis de *N*-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzamida



A una solución agitada de 4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzamida (1 eq.) en DCE (0,4 M) se agregó cloruro de oxalilo (1,4 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el [producto] crudo de isocianato de 4-ciclopropil-2-(difluorometoxi)-6-fluorobenzoilo. Una solución agitada de 2-cloroanilina (1 eq.) en DCE (0,7 M) se agregó a una mezcla del [producto] crudo isocianato en THF (1 M) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10% EtOAc/Hexano) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido marrón claro.

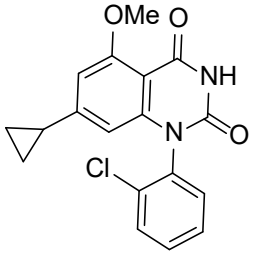
Paso 8: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-(difluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



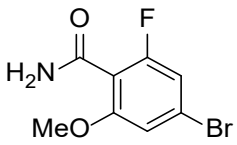
A una solución agitada de N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-(difluoro-metoxi)-6-fluorobenzamida (1 eq.) en DMF (0,5 M) se agregó KHMDS (2 eq., 1 M en THF) mediante goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se acidificó con 2 N HCl hasta aproximadamente pH 1. Los precipitados blancos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido amarillo. *m*/*z* $[M+H]^+$ 379,3.

Referencia 18

Síntesis de 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

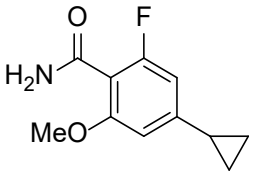


Paso 1: Síntesis de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzamida



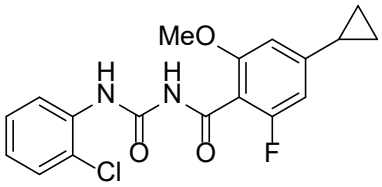
A una solución agitada de 4-bromo-2,6-difluoroben[z]amida (1 eq.) en MeOH (200 ml) se agregó NaOMe (2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía en columna (40% EtOAc/Hexano) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida



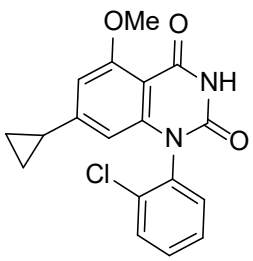
A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzamida (1 eq.) en tolueno/agua (4:1, 0,3 M) se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,5 eq.), K_2CO_3 (3 eq.), tributilfosfina (20 mol%), $Pd_2(dba)_3$ (10 mol%) y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución luego se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (30% EtOAc/Hexano) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco.

Paso 3: Síntesis de N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxi-benzamida



A una solución agitada de 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida (1 eq.) en DCE (0,25 M) se agregó cloruro de oxalilo (1,3 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y luego se mantuvo a reflujo durante 20 h. El [producto] crudo isocianato de 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzoilo en DCE (1,4 M) se agregó a una solución de 2-cloroanilina (1 eq.) en DCE (0,7 M) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con éter dietílico y se secó bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido marrón.

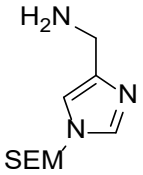
Paso 4: Síntesis de 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-hidroxi-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona



A una solución agitada de N-((2-clorofenil)carbamoil)-4-ciclopropil-2-fluoro-6-metoxibenzamida (1 eq.) en DMF (0,05 M) se agregó KHMDS (1M en THF, 2,5 eq.) mediante goteo a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó hasta aproximadamente pH 1 con 2 N HCl. Los sólidos se filtraron y se secó bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco. *m/z* $[M+H]^+$ 343,34.

Referencia 19

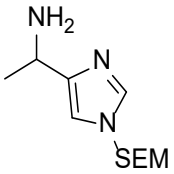
Síntesis de (1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4il)metanamina



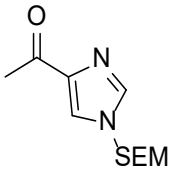
Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (1,0 eq.) y THF (0,5 M). LAH (2,0 eq.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se detuvo con Na_2SO_4 [acuoso]. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de Celite lavando con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto al que hace referencia el título; *m/z* $[M+H]^+$ 228,28.

Referencia 20

Síntesis de 1-(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etan-1-amina



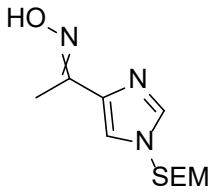
Paso 1: 1-(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etan-1-ona



Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 1-(1H-imidazol-4-il)etan-1-ona (1,0 eq.) y THF (0,5 M). Hidruro de sodio (2,0 eq.) se agregó a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,6 eq.) se agregó a 0

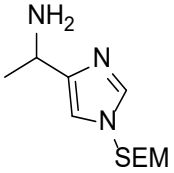
°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con ice-agua fría y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Purificación mediante cromatografía en silica gel (20-25% EtOAc/Hexano) dio el producto al que hace referencia el título; *m/z* $[M+H]^+$ 241,4.

Paso 2: Síntesis de 1-(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etan-1-ona oxima



Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etan-1-ona (1 eq.) y metanol (0,5 M). Clorhidrato de hidroxilamina (1,2 eq.) y K_2CO_3 (3 eq.) se agregaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de Celite lavando con metanol. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto al que hace referencia el título; *m/z* $[M+H]^+$ 256,39.

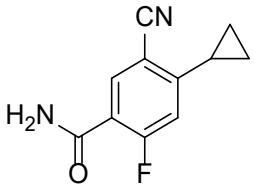
Paso 3: 1-(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etan-1-amina



Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etan-1-ona oxima (1 eq.) y EtOH . Cinc (15 eq.) y cloruro de amonio (10 eq.) se agregaron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite lavando con etanol. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Purificación mediante cromatografía de fase inversa (30% ACN/agua) dio el compuesto al que hace referencia el título; *m/z* $[M+H]^+$ 242,38.

Referencia 21

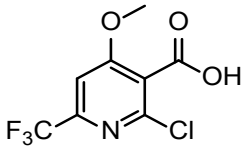
Síntesis de 5-ciano-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



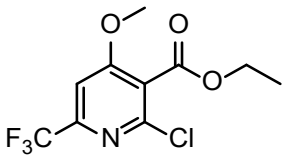
Un recipiente se cargó con 5-bromo-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida (1 eq.) y cianuro de cobre (2 eq.). Dimetilformamida se agregó (0,5 M) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se filtró y se purificó mediante [cromatografía] de fase inversa (30-60% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m/z* $[M+H]^+$ 205,0.

Referencia 22

Síntesis de ácido 2-Cloro-4-metoxi-6-(trifluorometil)nicotínico

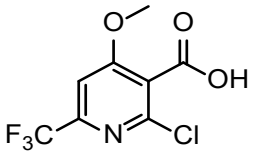


Paso 1: 2-cloro-4-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo



A un recipiente cargado bajo nitrógeno con 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (1,0 eq.) en DMF (0,9 M) se agregó MeOH (1,0 eq.) a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó lentamente en trozos NaH (60%) (1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, luego se detuvo con agua fría y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron y se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título; *m/z* $[M+H]^+$ 284,23.

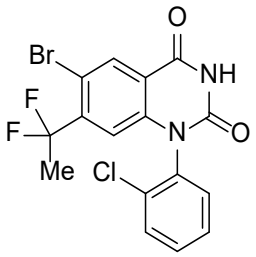
Paso 2: ácido 2-Cloro-4-metoxi-6-(trifluorometil)nicotínico



A una solución agitada de 2-cloro-4-metoxi-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (1,0 eq.) en MeOH:THF:H_2O (2:7:1, 0,5 M) se agregó LiOH (5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se llevó a pH 4 con 1 N HCl, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron y se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título; *m/z* $[M+H]^+$ 256,11.

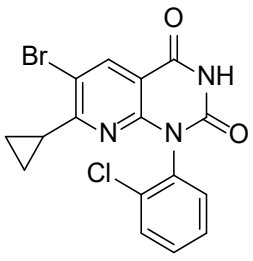
Referencia 23

Síntesis de 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



To una solución de 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1 eq..) en ácido trifluoroacético (0,3 M) se agregó N-bromosuccinimida (1,2 eq..) y ácido sulfúrico (18 M, 0,1 eq..). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 h y luego se enfrió. La mezcla de [producto] crudo se vertió en agua y el precipitado formado se recolectó mediante filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blanco. *m*/*z* $[M+H]^+$ 415,0/416,9.

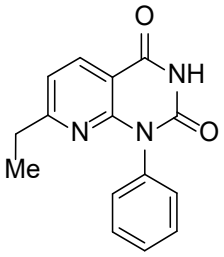
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, **6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona** se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



m/*z* $[M+H]^+$ 391,9/393,9.

Referencia 24

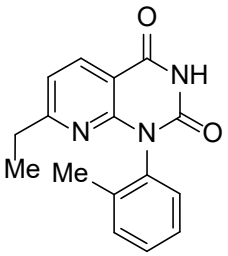
Síntesis de 7-etil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Un recipiente se cargó con 7-cloro-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1 eq.), etiltrifluoroborato de potasio (3 eq.), potasio ter-butóxido (3 eq.) y cloro(crotil)(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxi-1,1'-bifenil)paladio(II) (0,1 eq.). A 9:1 mixture de tolueno:agua (0,1 M) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (40-65% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m*/*z* $[M+H]^+$ 374,05

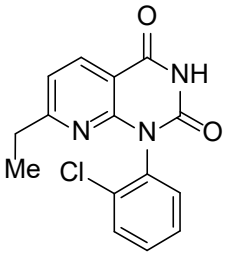
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia 24 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos [utilizando] 7-cloro-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

7-Etil-1-(o-tolil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 7-cloro-1-(o-tolil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



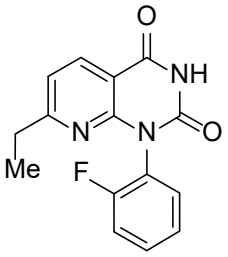
m/*z* $[M+H]^+$ 282,1

1-(2-Clorofenil)-7-etilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 7-cloro-1-(2-clorofenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



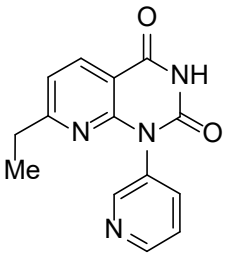
m/*z* $[M+H]^+$ 302,1

7-Etil-1-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 7-cloro-1-(2-fluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



m/*z* [M+H]$^+$ 286,1

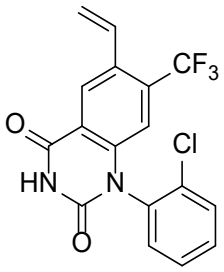
7-Etil-1-(piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 7-cloro-1-(piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



m/*z* [M+H]$^+$ 269,1

Referencia 25

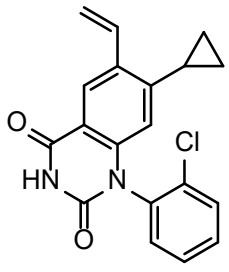
Síntesis de 1-(2-Clorofenil)-7-(trifluorometil)-6-vinilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Un recipiente se purgó con nitrógeno y luego se cargó con 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1,0 eq.), éster pinacólico del ácido vinilborónico (4 eq.) y K_2CO_3 (5 eq.). al recipiente de reacción se agregó tolueno:H_2O (4:1, 0,4 M) seguido del agregado de complejo Pd(dppf)Cl_2 DCM (0,1 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar producto crudo. La mezcla de reacción cruda directamente se purificó mediante cromatografía en columna utilizando silica gel (10-20% EtOAC/Hexano). Las fracciones se combinaron para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido amarillo. *m/z* [M+H]$^+$ 367,12

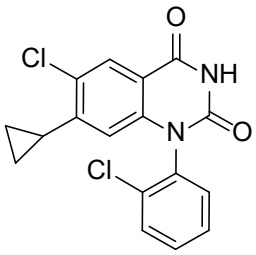
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia 25 más arriba, se prepararon los siguientes compuestos [utilizando] 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y éster pinacólico del ácido vinilborónico:

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-6-vinilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



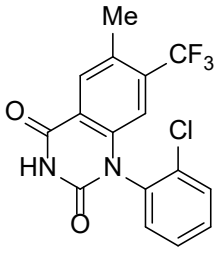
m/z $[M+H]^+$ 339,15.

6-Cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y ácido ciclopropilborónico.



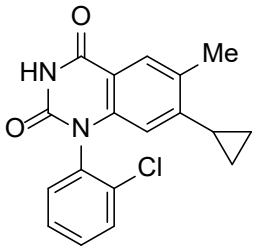
m/*z* $[M+H]^+$ 347,0.

1-(2-Clorofenil)-6-metil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y ácido metilborónico.



m/z $[M+H]^+$ 355,3.

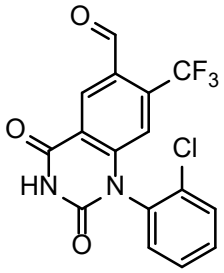
1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-6-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y ácido metilborónico.



m/z $[M+H]^+$ 327,2.

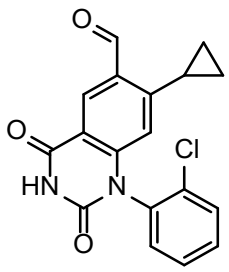
Referencia 26

Síntesis de 1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbaldehído



Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-6-vinilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1,0 eq.) en THF:H_2O (10:3, 0,5 M) se agregó OsO_4 (0,1 M en H_2O) (2,0 eq.) seguido del agregado de $NaIO_4$ (4,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró en lecho de Celite, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m/z* $[M+H]^+$ 369,04.

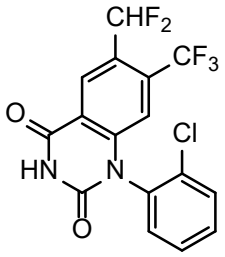
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia 26 más arriba, **1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbaldehído** se preparó reemplazando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-6-vinilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona con 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-6-vinilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



m/z $[M+H]^+$ 341,1.

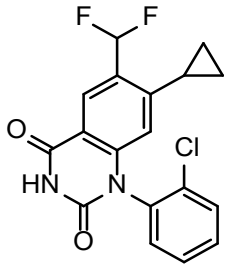
Referencia 27

Síntesis de 1-(2-Clorofenil)-6-(difluorometil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbaldehído (1,0 eq.) en DCM (0,7 M) se agregó DAST (10 eq.) a 0 °C seguido del agregado de etanol (catalítico) y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar producto crudo. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10-20% EtOAC/Hexano). Las fracciones puras se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m/z* $[M+H]^+$ 391,11.

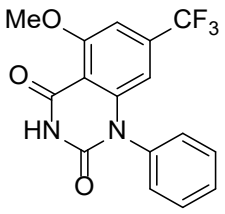
Procediendo en forma análoga a lo descrito en la Referencia 27 más arriba, **1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-6-(difluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona** se preparó reemplazando 1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbaldehído con 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbaldehído.



m/z $[M+H]^+$ 363,5.

Referencia 28

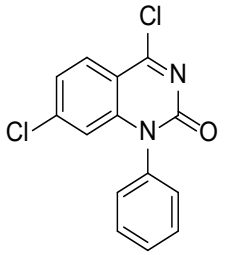
Síntesis de 5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Un recipiente de 20 mL bajo nitrógeno se agregó 5-fluoro-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1,0 eq.), MeOH (0,6 M) y MeONa (5,4 N en MeOH, 10 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se acidificó mediante el agregado de AcOH. La solución de [producto] crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20-60% MeCN/agua, con 0,1 % ácido fórmico). *m*/*z* $[M+H]^+$ 337,0

Ejemplo 1

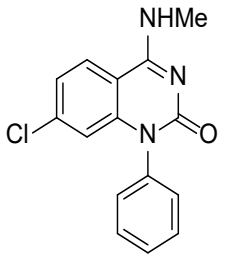
Síntesis de 4,7-dicloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona



A una solución agitada de 7-cloro-4-hidroxi-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona (1 eq.) en ACN (0,1 M) se agregaron DIPEA (5 eq.) y $POCl_3$ (2 eq.) a 0 °C. La reacción se agitó a 100 °C durante 4 h, luego se vertió en ice agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a continuación 10 °C para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido marrón.

Ejemplo 2

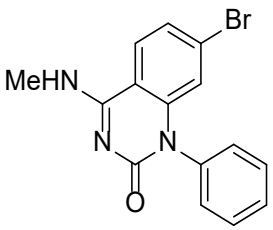
Síntesis de 7-cloro-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona



A una solución agitada de 4,7-dicloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona (0,3 g, 1,03 mmol) en DMF (10 ml) se agregaron TEA (2 eq.) y metilamina (5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. El [producto] crudo compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (50-90% EtOAc/Hexanos). Las fracciones puras se concentraron para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,64-8,53 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 3H), 6,32-6,27 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 286,23.

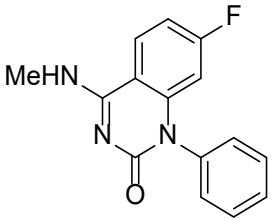
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos [utilizando] 7-cloro-4-hidroxi-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona y metilamina en la forma requerida:

7-Bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona utilizando 7-bromo-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



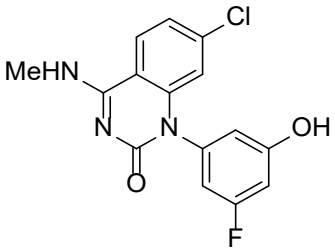
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OH) δ 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,13 (s, 3H). *m/z* [M+H]$^+$ 330,0

7-Fluoro-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



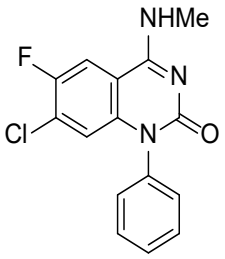
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OH) δ 8,06 (dd, *J* = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H). *m/z* [M+H]$^+$ 270,0

7-cloro-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



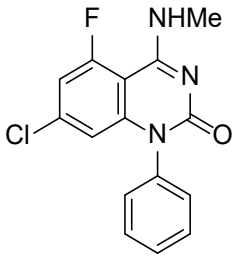
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,96 (s, 4H). m/z $[M+H]^+$ 320,0

7-Cloro-6-fluoro-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-6-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



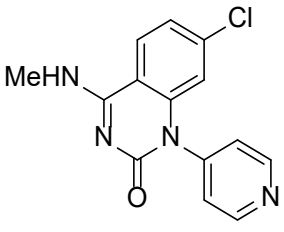
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62-8,57 (m, 1 H), 8,21 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,62-7,57 (m, 2 H), 7,56-7,50 (m, 1 H), 7,36-7,30 (m, 2 H), 6,40 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,33 (s, 3 H). m/z $[M+H]^+$ 304,08

7-Cloro-5-fluoro-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-5-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



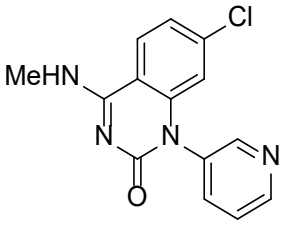
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08-7,96 (m, 1H), 7,64-7,49 (m, 3H), 7,35-7,24 (m, 3H), 6,11 (s, 1 H), 3,03-2,93 (m, 3H). m/z $[M+H]^+$ 304,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(piridin-4-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(piridin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



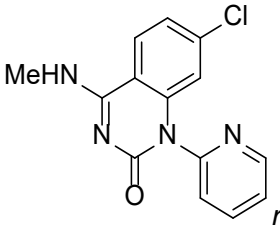
m/*z* [M+H]$^+$ 287,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



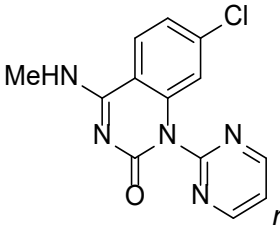
m/*z* [M+H]$^+$ 287,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(piridin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(piridin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



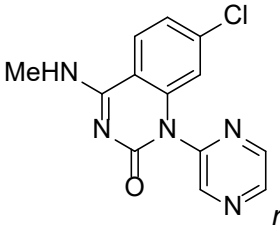
m/*z* [M+H]$^+$ 287,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(pirimidin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(pirimidin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



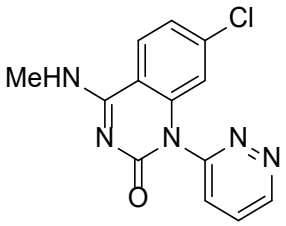
m/*z* [M+H]$^+$ 288,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



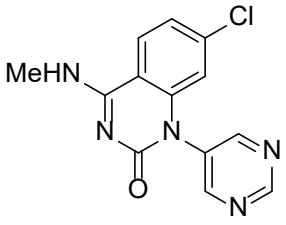
m/*z* [M+H]$^+$ 288,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(piridazin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(piridazin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



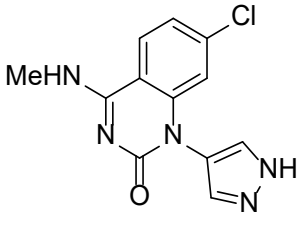
m/*z* [M+H]$^+$ 288,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(pirimidin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(pirimidin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



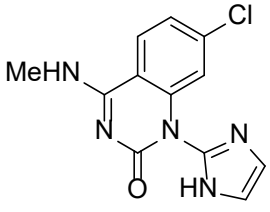
m/*z* [M+H]$^+$ 288,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(1H-pirazol-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



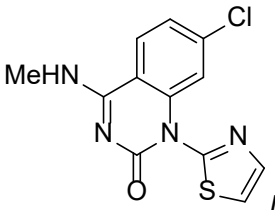
m/*z* [M+H]$^+$ 276,1

7-Cloro-1-(1H-imidazol-2-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(1H-imidazol-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



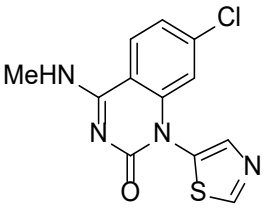
m/*z* [M+H]$^+$ 276,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(tiazol-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



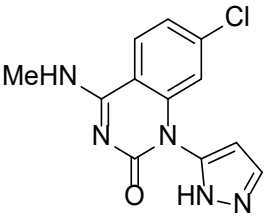
m/*z* [M+H]$^+$ 293,1.

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(tiazol-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(tiazol-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



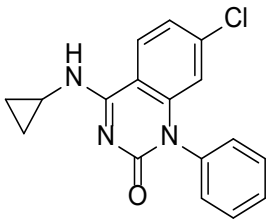
m/*z* [M+H]$^+$ 293,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(1H-pirazol-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



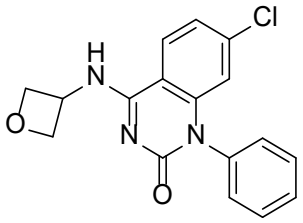
m/*z* [M+H]$^+$ 276,1

7-Cloro-4-(ciclopropilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropil amina



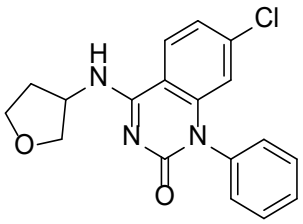
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,46 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 312,20.

7-Cloro-4-(oxetan-3-ilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando oxetan-3-amina.



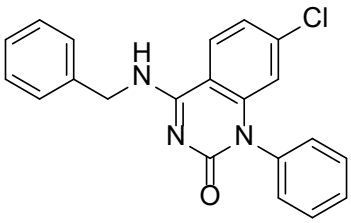
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,02 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 6,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 328,19.

7-Cloro-1-fenil-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando tetrahidrofuran-3-amina



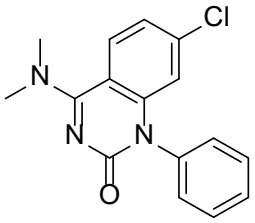
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,06 (td, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 342,12

4-(Bencilamino)-7-cloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona [se] preparó utilizando bencilamina



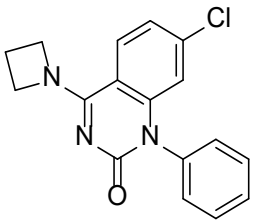
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,13 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 8H), 6,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 362,12

7-Cloro-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando dimetilamina



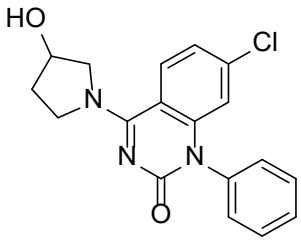
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 6H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 300,21

4-(Azetidin-1-il)-7-cloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando azetidina



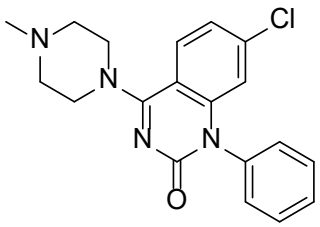
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,53-4,02 (m, 4H), 2,45-2,41 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 312,20

7-Cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando pirrolidin-3-ol



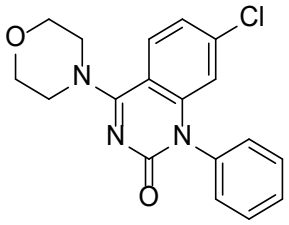
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62[-]7.58 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,84-4,02 (m, 3H), 3,69-3,64 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 342,12

7-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-metilpiperazina



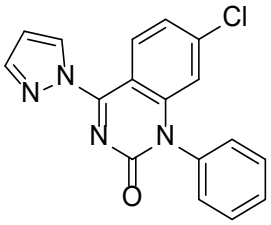
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,65 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,08-3,85 (m, 8H), 2,84-2,79 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 355,18

7-Cloro-4-morfolino-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando morfolina.



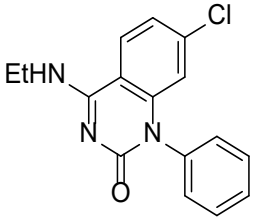
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,64-7,57 (m, 3H), 7,53-749 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 8H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 342,12

7-Cloro-1-fenil-4-(1H-pirazol-1-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando pirazol



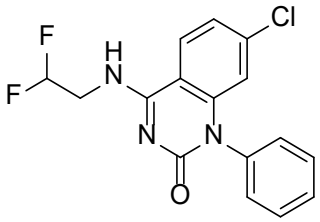
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ = 9,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,58 - 6,56 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 323,13

7-Cloro-4-(etilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando etilamina



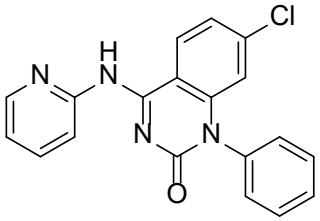
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,57 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 300,21

7-Cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2,2-difluoroetan-1-amina



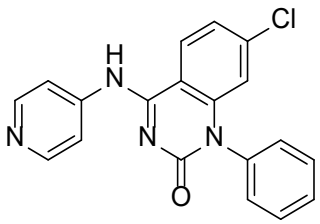
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,90 (br s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 6,42-6,25 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 336,13

7-Cloro-1-fenil-4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona utilizando piridin-2-amina



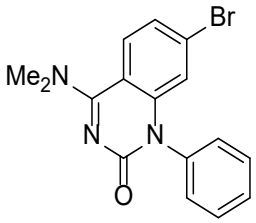
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,84 (br s, 1H), 8,51 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,66-7,48 (m, 5H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 5,5, 6,8 Hz, 1H), 6,31 (br s, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 349,12

7-Cloro-1-fenil-4-(piridin-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona utilizando piridin-4-amina



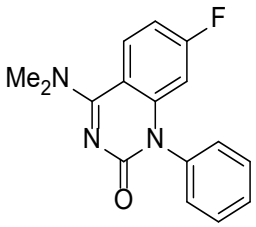
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,16 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,54-8,44 (m, 3H), 7,97 (dd, *J* = 3,5, 16,9 Hz, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 6,37 (br s, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 349,12

7-Bromo-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-bromo-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



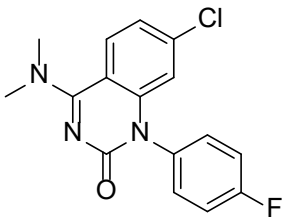
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,38 (s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 344,0

4-(Dimetilamino)-7-fluoro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-fluoro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



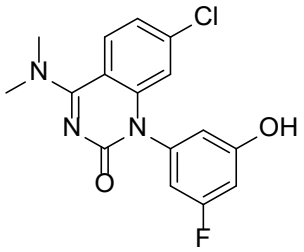
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,81 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 284,1

7-cloro-4-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(4-fluorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



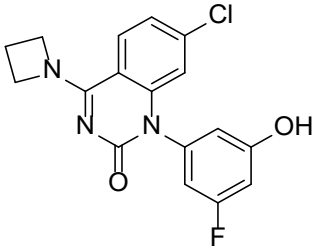
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J* = 17,4, 8,5 Hz, 4H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,31 (s, 8H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 318,0.

4-(Dimetilamino)-7-cloro-1-(5-fluoro-3-hidroxifenil)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



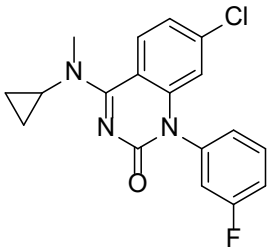
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,30 (s, 6H). m/z $[M+H]^+$ 334,0

4-(azetidin-1-il)-7-cloro-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y azetidina



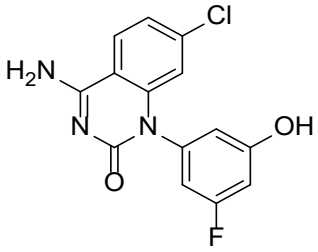
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,96 – 4,53 (m, 3H), 4,53 – 4,12 (m, 3H), 3,83 (s, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 2H). m/z $[M+H]^+$ 346,0

7-cloro-4-(ciclopropil(metil)amino)-1-(3-fluorofenil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-fluorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y N-metilciclopropanamina



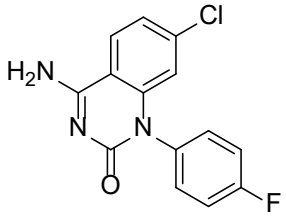
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 0,68 (s, 2H). m/z $[M+H]^+$ 344,0

4-Amino-7-cloro-1-(5-fluoro-3-hidroxifenil)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y amoníaco (7 M en MeOH).



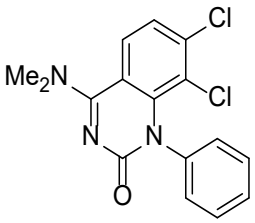
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,44 (s, 1H).*m*/*z* $[M+H]^+$ 306,0

4-Amino-7-cloro-1-(4-fluorofenil)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(4-fluorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y amoníaco (7 M en MeOH).



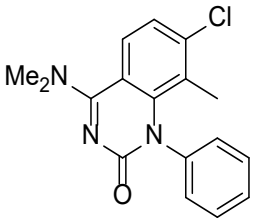
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,40 (p, J = 8,2, 7,7 Hz, 4H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 290,0

7,8-Dicloro-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7,8-dicloro-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



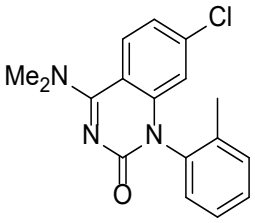
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,57 (dd, J = 35,1, 8,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,32 (q, J = 8,9, 7,5 Hz, 3H), 3,36 (s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 334,0

7-Cloro-4-(dimetilamino)-8-metil-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-8-metil-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



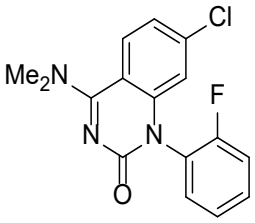
^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 15,5, 7,8 Hz, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 6H), 1,71 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 314,0

7-Cloro-4-(dimetilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



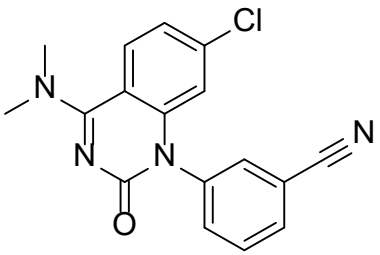
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (brs, 1H), 8,15 (d, J = 12 Hz 1H), 7,44 (m, 3H), 7,31 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,01 (s, 3H).

7-Cloro-4-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(2-fluorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



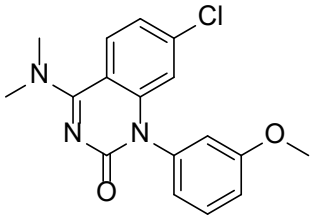
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (brs, 1H), 8,15 (d, J = 8 Hz 1H), 7,63 – 7,40 (m, 4H), 7,34 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,99 (s, 3H).

3-(7-cloro-4-(dimetilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)benzonitrilo se preparó utilizando 3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)benzonitrilo y dimetilamina



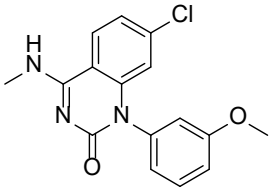
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,32 (s, 6H). m/z $[M+H]^+$ 325,1

4-(Dimetilamino)-7-cloro-1-(3-metoxifenil)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-metoxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y dimetilamina



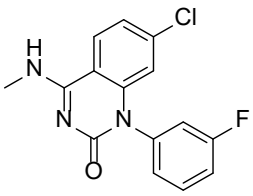
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (s, 8H). m/z $[M+H]^+$ 330,0

7-Cloro-1-(3-metoxifenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-metoxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



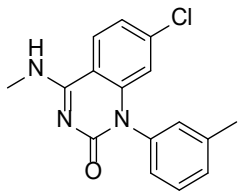
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 4H), 6,36 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,98 (d, J = 4,4 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 316,1

7-Cloro-1-(3-fluorofenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-fluorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



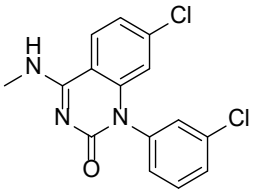
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 4,2 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 304,1

7-Cloro-4-(metilamino)-1-(3-metilfenil)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(m-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



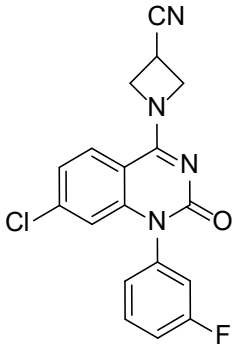
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 4,3 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 300,1

7-Cloro-1-(3-clorofenil)-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



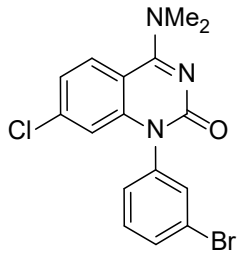
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (tt, J = 8,7, 1,8 Hz, 2H), 6,35 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 320,0

1-[7-Cloro-1-(3-fluorofenil)-2-oxohidroquinazolin-4-il]azetidina-3-carbonitrilo se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-fluorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y azetidina-3-carbonitrilo



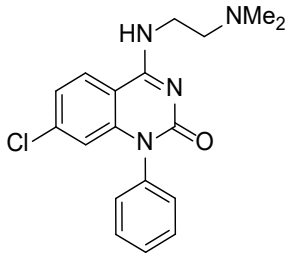
^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 34,8 Hz, 4H), 3,91 – 3,79 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 355,10

1-(3-Bromofenil)-7-cloro-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(3-bromofenil)-7-cloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



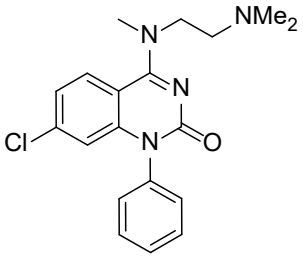
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,31 (s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 378,0

7-Cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando N^1,N^1-dimetiletan-1,2-diamina



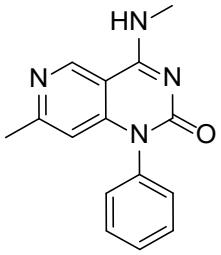
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (br s, 1H), 8,23 - 8,08 (m, 2H), 7,62 - 7,40 (m, 3H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 6,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,57 (br s, 2H), 2,56 (br t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 343,1

7-Cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona con se preparó utilizando N^1,N^1,N^2-trimetiletan-1,2-diamina



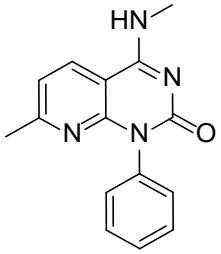
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,80 (br t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 357,1

7-Metil-4-(metilamino)-1-fenilpirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-metil-1-fenilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



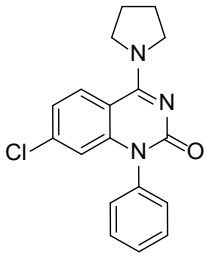
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,82 - 8,75 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 2,99 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,35 - 2,32 (m, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 267,3

7-Metil-4-(metilamino)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-metil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



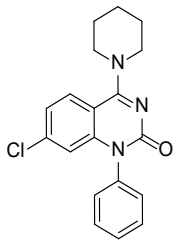
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,56 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 267,3

7-Cloro-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando pirrolidina



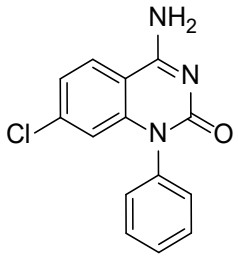
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,97 (br t, J = 6,7 Hz, 4H), 2,07 - 2,02 (m, 4H). *m/z* $[M+H]^+$ 326,2

7-Cloro-1-fenil-4-(piperidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando piperidina



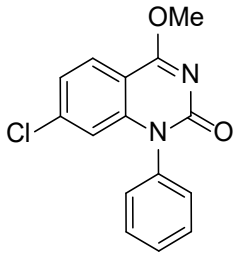
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) *δ* 7,64 - 7,54 (m, 3H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,79 (br s, 4H), 1,79 (br s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 340,2

4-Amino-7-cloro-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (7 M en MeOH)



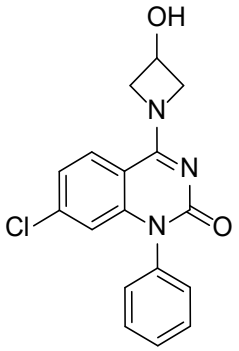
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,17-8,02 (m, 3H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,33-7,18 (m, 3H), 6,29 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 272,1

7-Cloro-4-metoxi-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando metanol



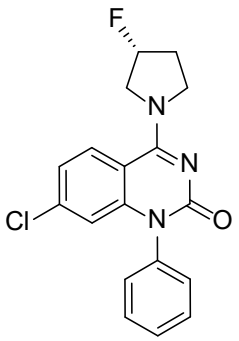
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*): *δ* 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 287,2

7-Cloro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando azetidin-3-ol



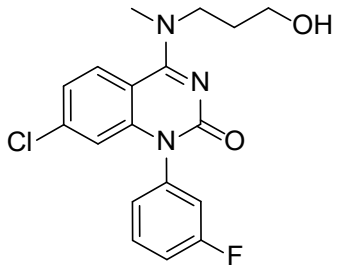
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,01 - 3,69 (m, 5H). *m/z* $[M+H]^+$ 328,1

(R)-7-Cloro-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-3-fluoropirrolidina



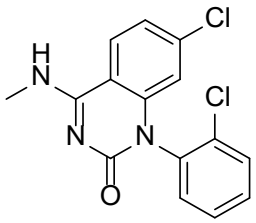
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,39 (d, J = 52,3 Hz, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 2H), 4,19 – 4,09 (m, 2H), 2,48 (td, J = 14,4, 5,4 Hz, 1H), 2,26 – 2,04 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 344,0

7-Cloro-1-(3-fluorofenil)-4-((3-hidroxipropil)(metil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 3-(metilamino)propan-1-ol



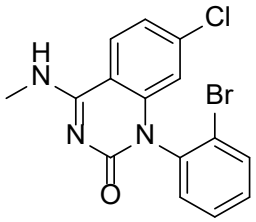
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 4H), 1,98 – 1,87 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 362,0

7-Cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(2-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



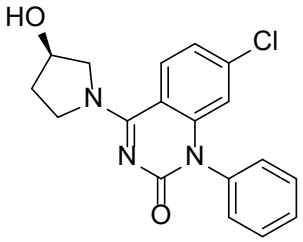
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,44 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 322,00

1-(2-Bromofenil)-7-cloro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(2-bromofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



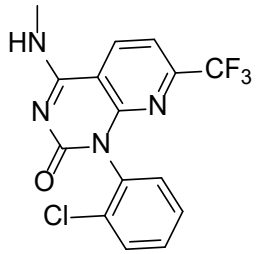
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 – 7,36 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,99 – 2,82 (m, 3H). m/z $[M+H]^+$ 366,00

(R)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-3-hidroxipirrolidina



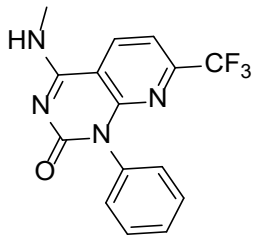
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,51 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (br s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 3H), 3,66 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 342,19.

1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



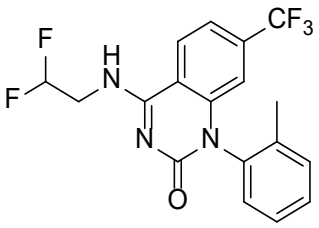
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (br s, 1H), 8,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 3,04 (s, 3H).

4-(Metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



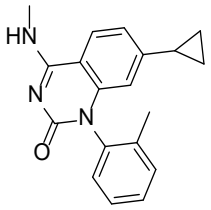
m/*z* [M+H]$^+$ 321,1

4-((2,2-Difluoroetil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2,2-difluoroetan-1-amina



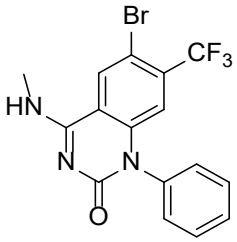
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,34 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,60 – 6,07 (m, 2H), 3,97 (q, J = 16,3 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 2,0 Hz, 3H). m/z [M+H]$^+$ 384,00

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



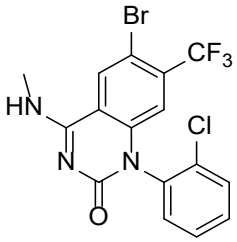
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,4 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 1,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,91 (dd, *J* = 1,2, 6,4 Hz, 2H), 0,95 - 0,93 (m, 2H); LCMS: *m*/*z* [M+H]$^+$ 306,33.

6-Bromo-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



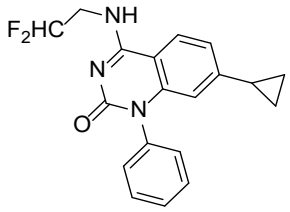
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,98 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 398,0.

6-Bromo-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



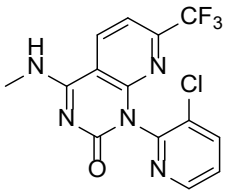
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 3,00 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 432,0.

7-Ciclopropil-4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y 2,2-difluoroetan-1-amina



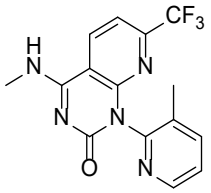
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,71 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,11 (m, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 1,80 - 1,77 (m, 1H), 0,95 - 0,91 (m, 2H), 0,58 (dd, *J* = 4,0, 4,8 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 342,35.

1-(3-Cloropiridin-2-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(3-cloropiridin-2-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



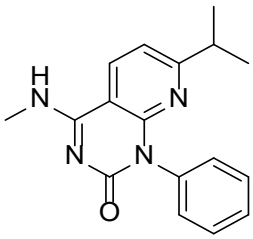
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 1,2, 6,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 3,6, 6,4 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 356,36

4-(Metilamino)-1-(3-metilpiridin-2-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(3-metilpiridin-2-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



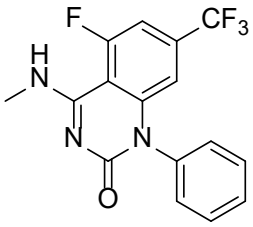
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,50 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 336,37.

7-Isopropil-4-(metilamino)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-isopropil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



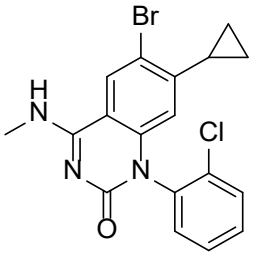
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1, 1H), 2,98 (dd, J = 4,5, 2,3 Hz, 4H), 2,81 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,00 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 7H). m/z $[M+H]^+$ 295,1

5-Fluoro-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 5-fluoro-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



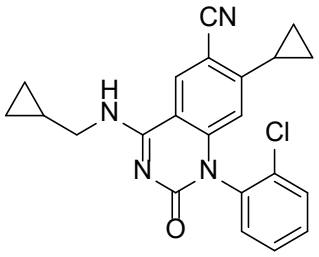
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,02 (s, 3H). m/z $[M+H]^+$ 338,1.

6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



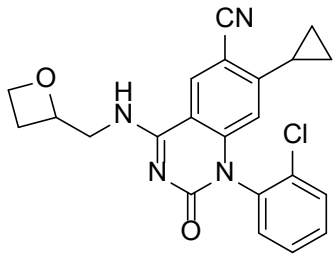
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,56 (dt, J = 7,1, 2,1 Hz, 2H), 7,45 (dt, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 0,26 (s, 2H). m/z $[M+H]^+$ 404,0.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo y ciclopropilmetanamina



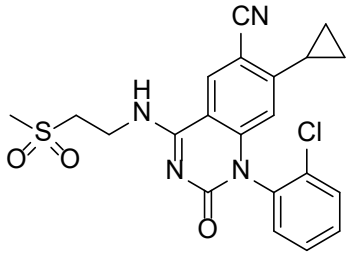
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,22 – 1,15 (m, 1H), 1,08 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,52 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,44 – 0,37 (m, 2H), 0,31 (d, J = 3,9 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 391,0.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((oxetan-2-ilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo y oxetan-2-ilmetanamina



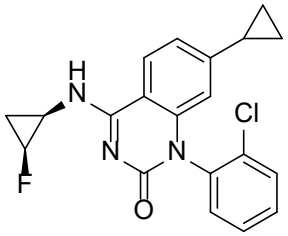
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,01 – 4,92 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 3H), 3,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,07 (s, 2H), 0,40 (d, J = 7,1 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 407,0.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(metilsulfonil)etil)amino)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolina-6-carbonitrilo se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo y 2-(metilsulfonil)etan-1-amina



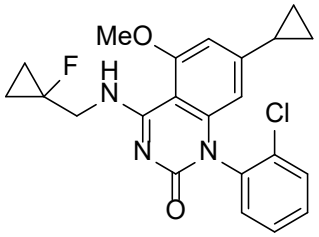
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 6,6, 3,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,91 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 0,42 (d, J = 6,4 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 443,1.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y (1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-amina



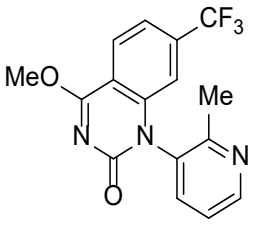
^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,02 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (tdt, *J* = 49,6, 6,1, 2,9 Hz, 4H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,80 – 4,55 (m, 1H), 3,10 (dt, *J* = 9,1, 6,3 Hz, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 1H), 1,40 – 1,23 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,62 (dp, *J* = 4,8, 2,3 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 370,0.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y (1-fluorociclopropil)metanamina



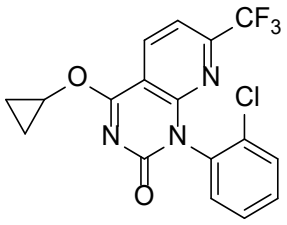
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (t, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,02-3,94 (m, 5H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,94-0,92 (m, 4H), 0,62-0,60 (m, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 414,39.

4-Metoxi-1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y metanol



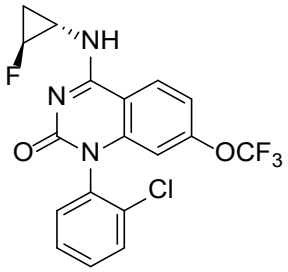
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,66 (dd, J=1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=1,0 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); LCMS. *m*/*z* [M+H]$^+$ 336,40.

1-(2-Clorofenil)-4-ciclopropoxi-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y ciclopropanol



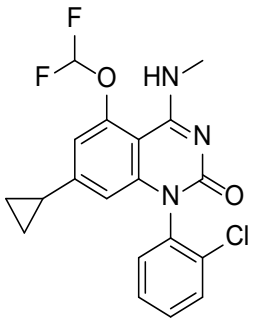
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 4H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 382,33.

1-(2-Clorofenil)-4-(((S, S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)-quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y trans-2-fluorociclopropan-1-amina



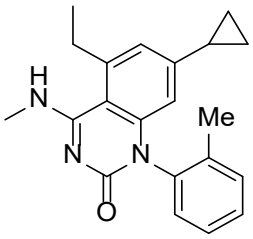
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 414,39.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-(difluorometoxi)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-(difluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



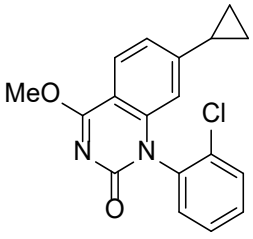
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74-7,72 (m, 1 H), 7,59-7,55 (m, 3 H), 7,45-7,28 (m, 1H), 6,56 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 3,01 (d, *J* = 4,5 Hz, 3 H), 1,86-1,82 (m, 1 H), 0,97-0,95 (m, 2 H), 0,61-0,59 (m, 2 H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 392,3.

7-Ciclopropil-5-etil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-5-etil-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



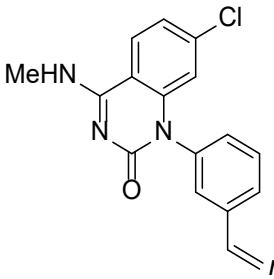
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45-7,35 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,13 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,90-0,88 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 334,37.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona y metanol



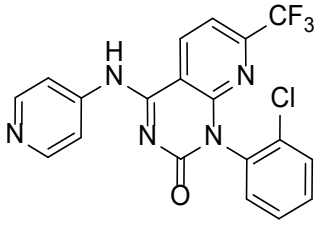
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz 1H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,62–7,54 (m, 3H), 6,9 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,92–1,87 (m, 1H), 0,99 – 0,96 (m, 2H), 0,66-0,64 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 327,16.

7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-vinilfenil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(3-vinilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



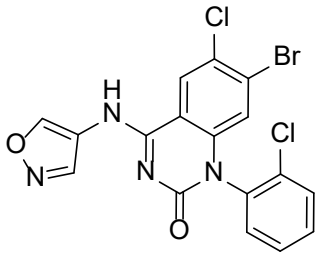
m/*z* [M+H]$^+$ 312,26.

1-(2-Clorofenil)-4-(piridin-4-ilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y piridin-4-amina



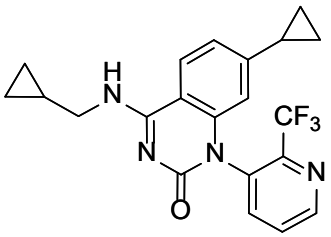
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (br s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 8,07 – 7,77 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 418,00.

7-Bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(isoxazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y isoxazol-4-amina



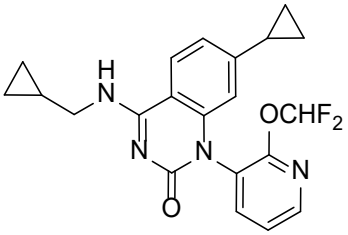
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,85 – 7,73 (m, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 3H), 6,63 (s, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 452,9 (principal).

7-Ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y ciclopropilmetanamina



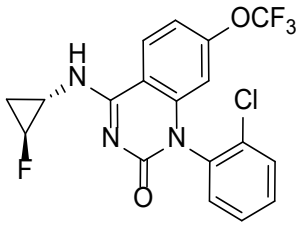
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 – 7,88 (m, 2H), 7,84 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 0,47 (m, 2H), 0,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,16 (s, 2H). m/z $[M+H]^+$ 399,1.

7-Ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y ciclopropilmetanamina



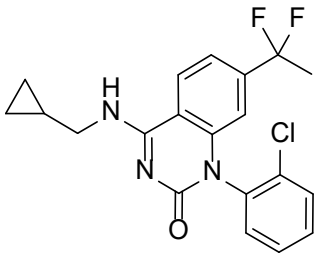
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 73,3, Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,20 (s, 1H), 0,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 0,63 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 0,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,30 (d, J = 4,5 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 401,1

1-(2-clorofenil)-4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y trans-2-fluorociclopropan-1-amina



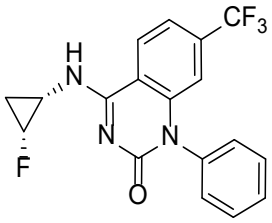
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), dos protones faltantes bajo el pico de DMSO. m/z $[M+H]^+$ 414,0.

1-(2-Clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y ciclopropilmetanamina



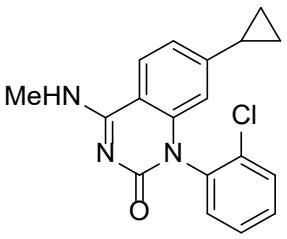
^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 1H), 7,40 (dt, *J* = 6,2, 2,3 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 16,4, 7,1 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,42 – 3,23 (m, 2H), 1,63 (t, *J* = 18,4 Hz, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 390,1.

4-(((1S,2R)-2-Fluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina



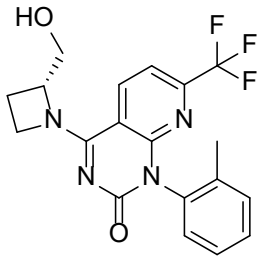
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,01 – 4,73 (m, 1H), 1,45 – 1,17 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 364,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



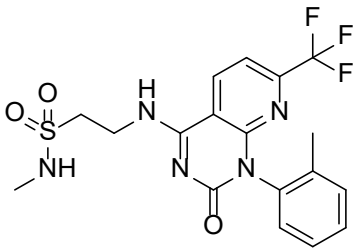
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,07 – 7,93 (m, 1H), 7,73 (dt, *J* = 5,9, 2,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,39 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,97 (t, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,81 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,60 (s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 326,0.

(R)-4-(2-(Hidroximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (R)-azetidin-2-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



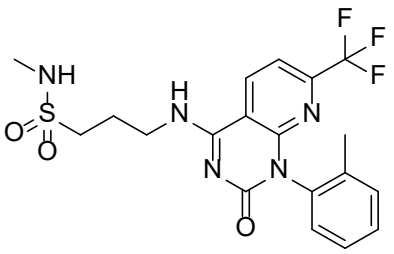
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,94-4,50 (m, 3H), 3,96 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,9, 3,3 Hz, 2H), 2,57-2,46 (s, 1H), 2,43-2,31 (s, 1H), 1,92 (d, J = 16,3, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 391,1

***N*-Metil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida** se preparó [utilizando] 2-amino-N-metiletan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



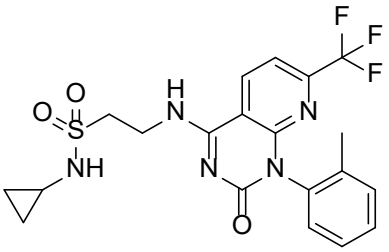
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 20,3 Hz, 2H), 3,52-3,26 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 442,1

***N*-Metil-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida** se preparó [utilizando] 3-amino-N-metilpropan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona**.**



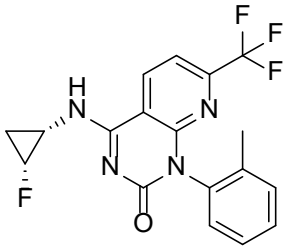
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,74 – 3,58 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,59 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,11-2,0 (m, 2H), 1,93 (d, J = 2,5 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 456,1

***N*-Ciclopropil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida** se preparó [utilizando] 2-amino-N-ciclopropiletan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



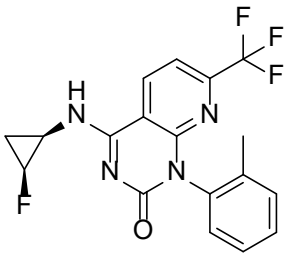
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,55-2,45 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,93 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 0,60 (t, J = 3,3 Hz, 4H). *m/z* $[M+H]^+$ 468,1

4-(((1S,2R)-2-Fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



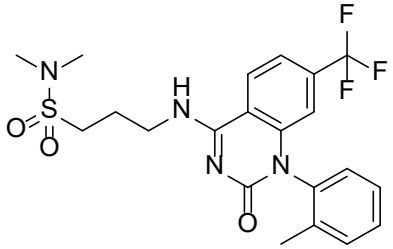
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 64,8 Hz, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,42-1,22 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 379,1

4-(((1R,2S)-2-Fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



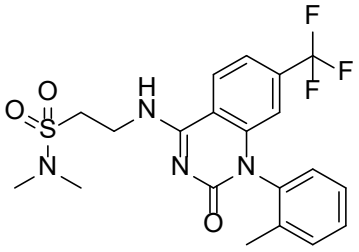
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 64,8 Hz, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,42-1,22 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 379,1

***N*,*N*-Dimetil-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida** se preparó [utilizando] 3-amino-N,N-dimetilpropan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



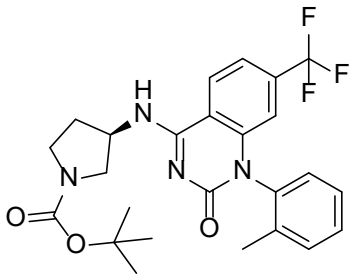
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,75-3,56 (m, 2H), 3,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,95 (d, J = 2,5 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 469,1

***N*,*N*-Dimetil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida** se preparó [utilizando] 2-amino-N,N-dimetiletan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



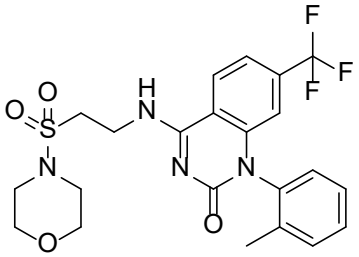
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,01-3,84 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 1,96 (d, J = 2,6 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 455,1

(R)-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo se preparó [utilizando] (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



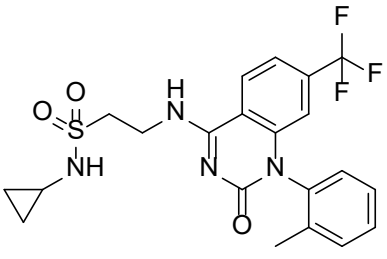
m/z $[M+H]^+$ 489,2

4-((2-(Morfolinosulfonil)etil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-(morfolinosulfonil)etan-1-amina y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



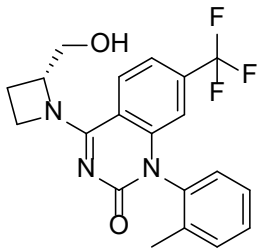
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4-3,84 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,25 – 3,14 (m, 4H), 1,96 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 497,1

N-ciclopropil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 2-amino-N-ciclopropiletan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



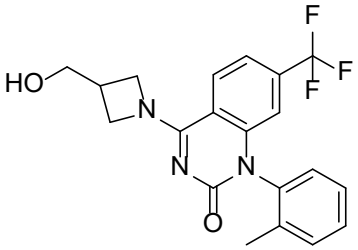
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,60-3,43 (m, 3H), 2,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 0,60 (t, J = 3,9 Hz, 4H). *m/z* $[M+H]^+$ 467,1

(R)-4-(2-(Hidroximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (R)-azetidin-2-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



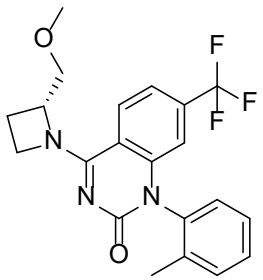
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,98-4,44 (m, 3H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 16,3, 2,6 Hz, 3H). *m/z* [M+H]$^+$ 390,1

4-(3-(Hidroximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] azetidin-3-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



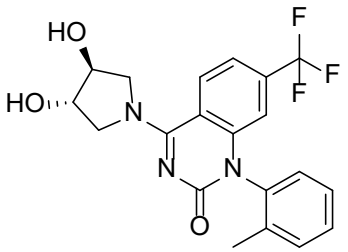
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,07-4,79 (m, 2H), 4,65-4,48 (m, 1H), 4,37-4,23 (m, 1H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 1,94 (s, 3H). *m/z* [M+H]$^+$ 390,1

(R)-4-(2-(Metoximetil)azetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando](R)-2-(metoximetil)azetidina y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



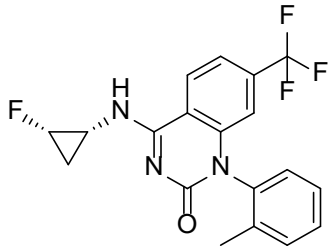
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56-7,38 (m, 4H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,03 – 4,68 (m, 2H), 4,64-4,40 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 1,95 (d, *J* = 17,4 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 404,1

4-((trans)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (3S,4S)-pirrolidina-3,4-diol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



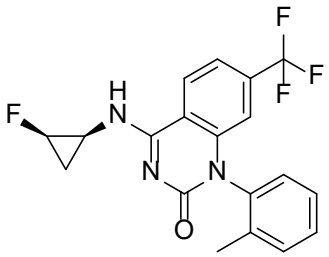
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 – 8,37 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 4H), 7,25 (dd, *J* = 24,0, 7,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,54-3,85 (m, 4H), 3,82-3,54 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 34,0, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 406,1

4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



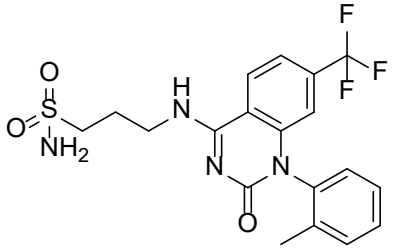
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 3H), 7,28 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 65,0 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,49 – 1,18 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 378,1

4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



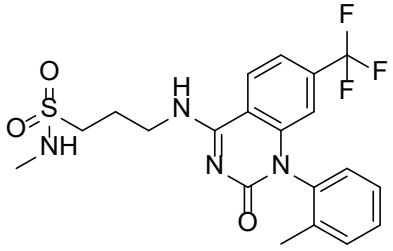
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,90 (d, J = 65,0 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,49 – 1,18 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 378,1

3-((2-Oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 3-aminopropan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



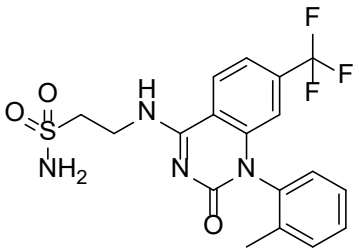
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (bs, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (bs, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,00-3,50 (m, 2H), 3,11 (t, J = 8,0Hz, 2H), 2,09 (t, J = 8,0, 2H), 1,92 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 441,1

N-Metil-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 3-(metilamino)propan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



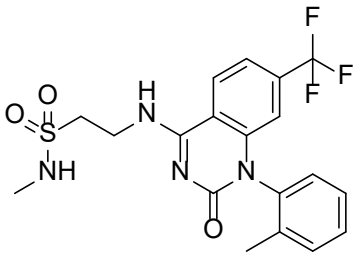
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (bs, 1H), 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,0-3,5 (m, 2H), 3,13 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,03 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 455,1

2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 2-aminoetan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



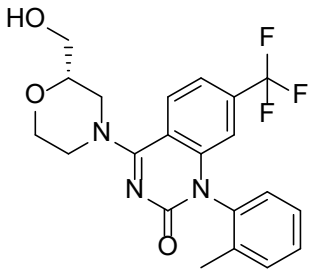
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (bs, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,03 (bs, 1H), 6,67 (bs, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 1,93 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 427,05

N-metil-2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 2-(metilamino)etan-1-sulfonamida y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



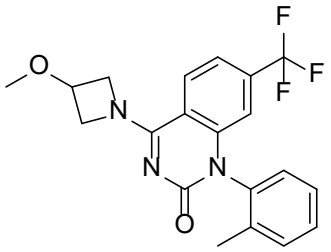
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (bs, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,00-3,75 (m, 2H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 441,1

(S)-4-(2-(Hidroximetil)morfolino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (S)-morfolin-2-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



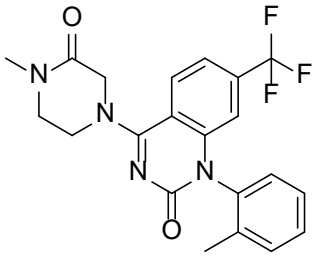
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,91 (bs, 1H), 4,43-4,16 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,79-3,59 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,34-3,09 (m, 2H), 1,94 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 420,1

4-(3-Metoxiazetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 3-metoxiazetidina y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



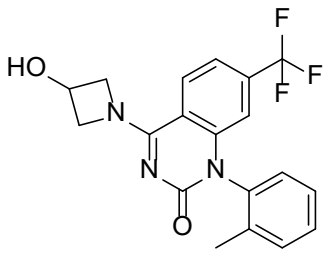
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,14 – 4,46 (m, 3H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,28-3,98 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 390,1

4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-metilpiperazin-2-ona y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



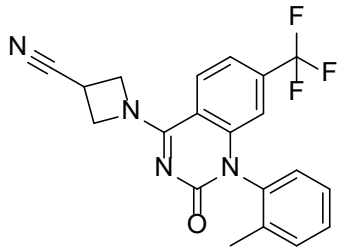
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 417,1

4-(3-Hidroxiazetidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] azetidin-3-ol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



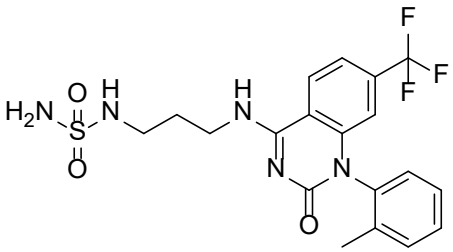
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,01 (bs, 1H), 5,15-4,85 (m, 1H), 4,69-4,39 (m, 3H), 4,22-3,90 (m, 1H), 1,94 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 376,1

1-(2-Oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)azetidina-3-carbonitrilo se preparó [utilizando] azetidina-3-carbonitrilo y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



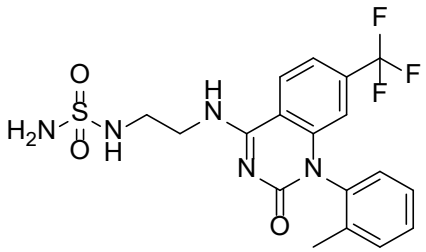
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,37 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,31-4,45 (m, 4H), 4,09-3,98 (m, 1H), 1,94 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 385,1

(3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propil)sulfamida se preparó [utilizando] 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



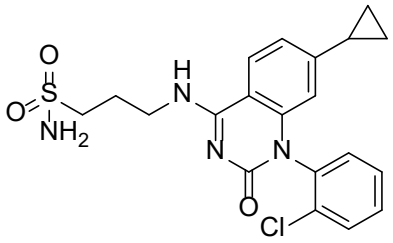
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,61 (bs, 1H), 6,54 (bs, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,67-3,49 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 456,1

(2-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etil)sulfamida se preparó [utilizando] 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



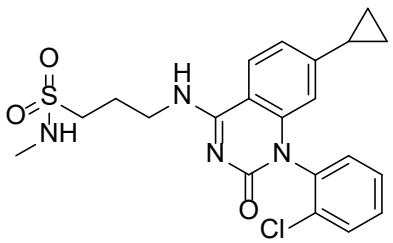
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (bs, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (bs, 1H), 6,62 (bs, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 1,95 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 442,1

3-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 3-aminopropan-1-sulfonamida y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



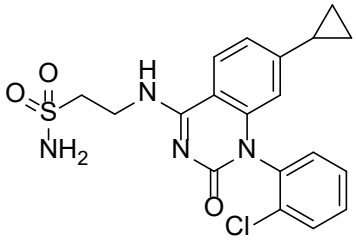
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 5,9, 3,0 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 6,03 (s, 1H), 3,72-3,50 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,65-0,53 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 433,1

3-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)-N-metilpropan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 3-amino-N-metilpropan-1-sulfonamida y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



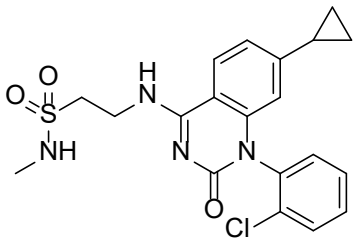
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,08 – 7,98 (m, 1H), 7,73 (dt, *J* = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 7,47 (dt, *J* = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,71-3,50 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 3,8 Hz, 3H), 2,03 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,66-0,52 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 447,0.

2-((1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)etan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 2-aminoetan-1-sulfonamida y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



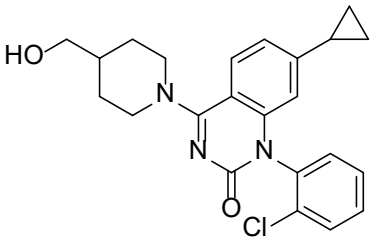
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,65-0,53 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 419,0.

2-((1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)-N-metiletan-1-sulfonamida se preparó [utilizando] 2-amino-N-metiletan-1-sulfonamida y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



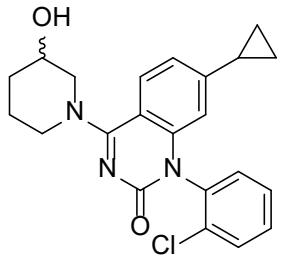
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 1H), 7,74 (dt, *J* = 6,4, 3,0 Hz, 1H), 7,56 (dq, *J* = 7,0, 3,5 Hz, 2H), 7,47 (dt, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,90-3,72 (m, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 3,8 Hz, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,68-0,53 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 433,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] piperidin-4-ilmetanol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



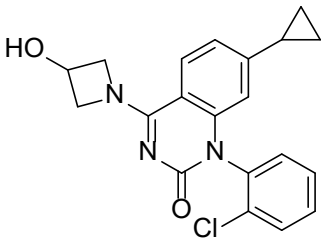
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76-7,65 (m 2H), 7,57 (dt, *J* = 5,9, 2,5 Hz, 2H), 7,47 (dt, *J* = 5,8, 2,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,15 (d, *J* = 15,0 Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,82 (d, *J* = 13,0 Hz, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,36 (q, *J* = 12,7, 12,3 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 0,65-0,50 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 410,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] piperidin-3-ol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



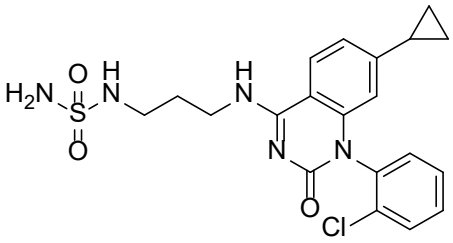
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 5,9, 2,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,04 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,37-3,23 (m, 2H), 2,00 – 1,78 (m, 3H), 1,56 (dq, *J* = 19,3, 9,5 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 0,69-0,51 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 396,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] azetidin-3-ol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



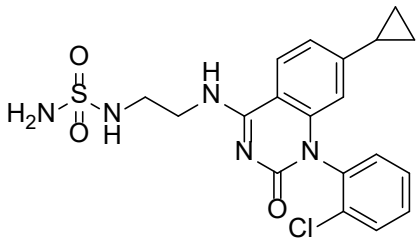
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (dd, *J* = 6,9, 3,1 Hz, 2H), 7,56 (dt, *J* = 5,6, 2,5 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,96 (bs, 1H), 5,09-4,72 (m, 1H), 4,74-3,88 (m, 3H), 4,68-4,57 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,64-0,46 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 368,1.

(3-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propil)sulfamida se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



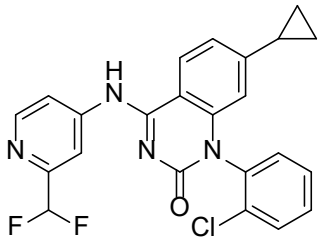
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (dt, *J* = 6,1, 2,8 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 5,9, 2,8 Hz, 2H), 7,45 (dt, *J* = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,47-3,27 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,91 – 1,76 (m, 3H), 0,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,65-0,52 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 448,1

(3-((1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)propil)sulfamida se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 6,1, 2,8 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 6,0, 2,8 Hz, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,75-3,54 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,64-0,53 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 434,0

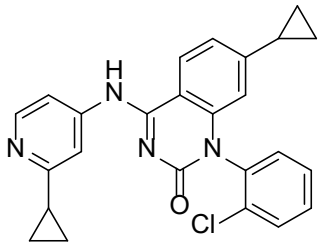
1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(difluorometil)piridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-(difluorometil)piridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,78 (dt, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 112

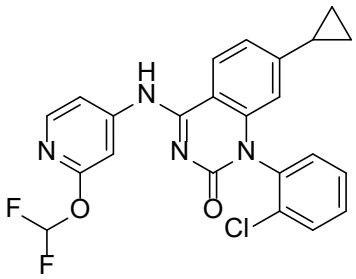
Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,71-0,59 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 439,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-ciclopropilpiridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-(ciclopropil)piridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



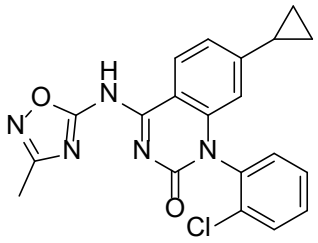
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,45 – 8,29 (m, 2H), 7,95 – 7,71 (m, 3H), 7,66 – 7,49 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,06 – 0,83 (m, 6H), 0,70-0,57 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 429,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(difluorometoxi)piridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-(difluorometoxi)piridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



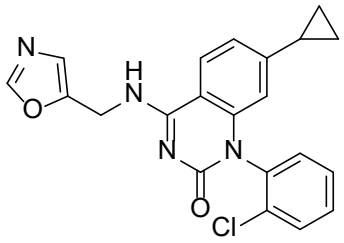
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (bs, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 212 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,64 – 7,48 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,72-0,54 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 455,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



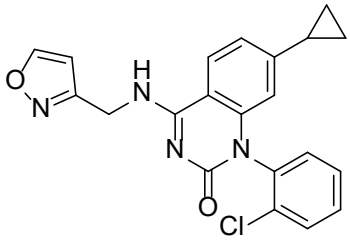
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (bs, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,73-0,54 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 394,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((oxazol-5-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] oxazol-5-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



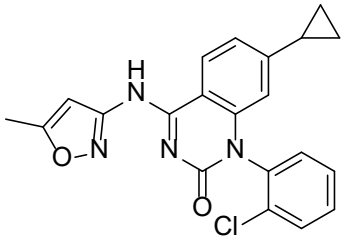
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,56 (bs, 2H), 7,48 (bs, 1H), 7,13 (bs, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,90 – 4,63 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,67-0,54 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 393,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((isoxazol-3-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] isoxazol-3-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



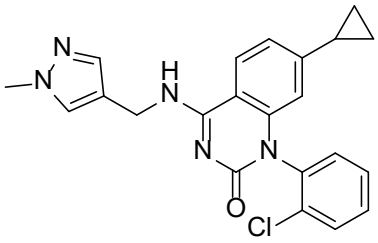
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (bs, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,48 (bs, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,95 – 4,70 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,69 – 0,52 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 393,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((5-metilisoxazol-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 5-metilisoxazol-3-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



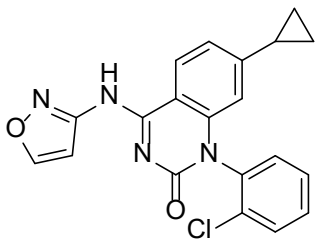
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (bs, 1H), 8,32(bs, 1H), 7,77 (bs, 1H), 7,70-7,51 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (bs, 1H), 6,09 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,73-0,55 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 393,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



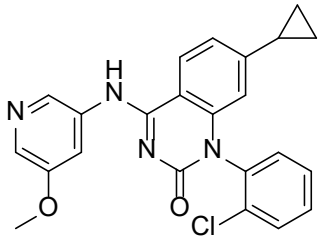
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (bs, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,66 – 4,41 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,64-0,52 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 406,1

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isoxazol-3-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] isoxazol-3-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



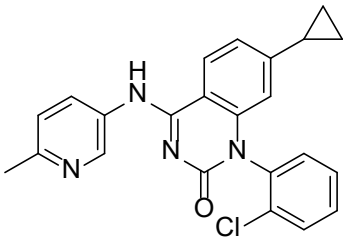
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (bs, 1H), 7,66-7,53 (m, 3H), 6,90 (bs, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 1,91-1,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,69-0,56 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 379,05

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((5-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 5-metoxipiridin-3-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



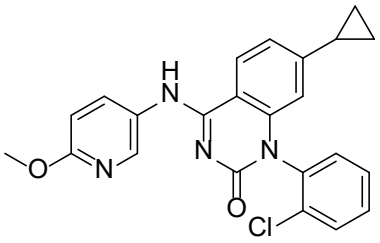
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (bs, 1H), 8,68 (bs, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,65-7,51 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,70-0,57 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 419,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((6-metilpiridin-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 6-metilpiridin-3-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



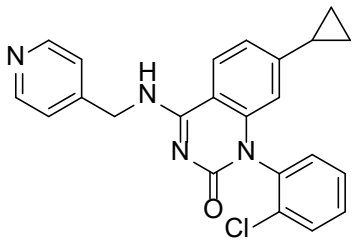
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,71-0,56 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 403,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((6-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 6-metoxipiridin-3-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



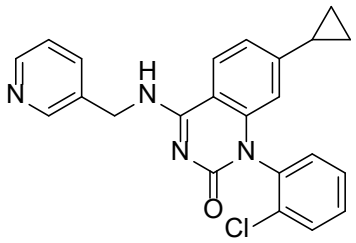
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 7,62-7,46 (m, 3H), 6,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,70-0,55 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 419,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((piridin-4-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] piridin-4-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,13 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,91 – 4,65 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,69-0,52 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 403,1

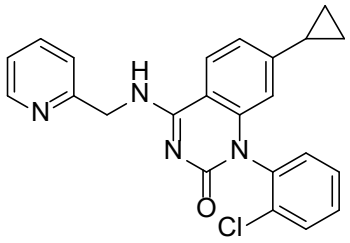
1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((piridin-3-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] piridin-3-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,89 –

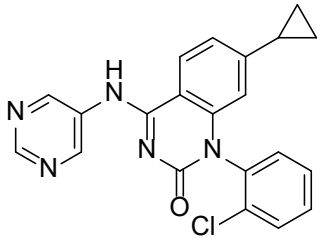
4,65 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,66-0,54 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 403,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] piridin-2-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



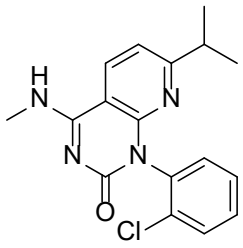
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,68 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,95 – 4,72 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,66-0,54 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 403,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(pirimidin-5-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] pirimidin-5-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



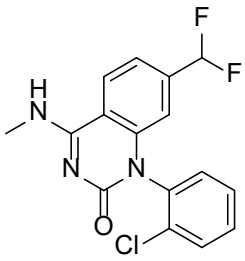
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,69-0,58 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 390,05

1-(2-Clorofenil)-7-isopropil-4-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona**.**



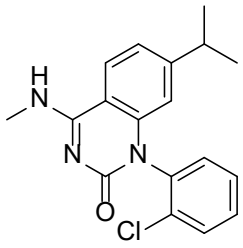
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,86-2,77 (m, 1H), 1,02-0,99 (m, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 329,1

1-(2-Clorofenil)-7-(difluorometil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-(difluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



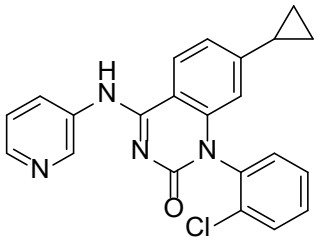
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (td, *J* = 55,3, 2,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,01 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 336,0

1-(2-Clorofenil)-7-isopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-isopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



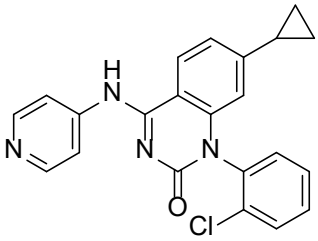
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,76 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 328,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(piridin-3-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 3-amino piridina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



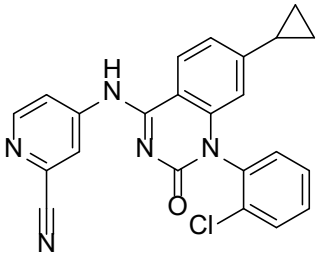
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,43 – 8,19 (m, 3H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,64 – 7,40 (m, 4H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,69-0,58 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 389,05

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(piridin-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 4-amino piridina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



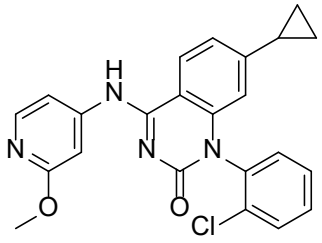
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (bs, 2H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,69-0,60 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 389,05.

4-((1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)picolinonitrilo se preparó [utilizando] 4-aminopicolinonitrilo y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



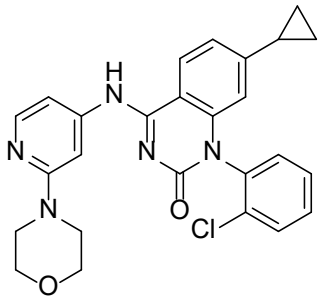
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,69-0,58 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 414,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-metoxipiridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-metoxipiridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



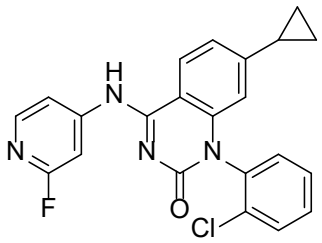
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,36 (bs, 1H), 8,16 – 8,01 (m, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,67 – 7,49 (m, 5H), 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,86, 4H), 1,93-1,82 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 0,70-0,52 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 419,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-morfolinopiridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-morfolinopiridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



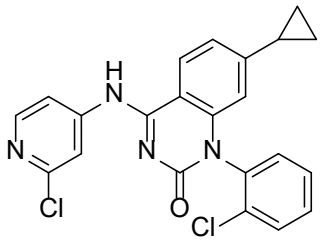
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 1H), 7,62 – 7,41 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,73 (s, 5H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,68-0,56 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 474,1

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-fluoropiridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-fluoropiridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



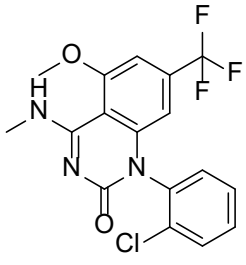
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (bs, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,82 (bs, 1H), 7,66 – 7,49 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,70-0,58 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 407,0

1-(2-Clorofenil)-4-((2-cloropiridin-4-il)amino)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-cloropiridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



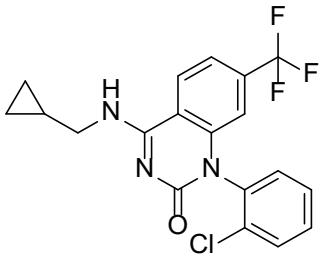
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (bs, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 8,16 (bs, 1H), 7,91 (bs, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,66 – 7,41 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,72-0,54 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 423,0

1-(2-Clorofenil)-5-metoxi-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



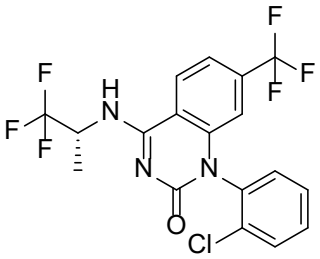
m/z $[M+H]^+$ 384,1

1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] ciclopropilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



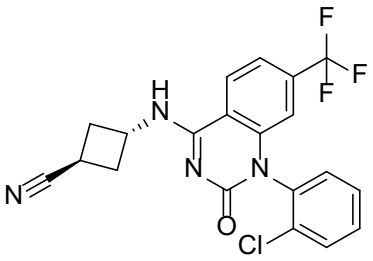
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 3,50-3,25 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 1H), 0,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,38-0,29 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 394,1

(R)-1-(2-Clorofenil)-7-(trifluorometil)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



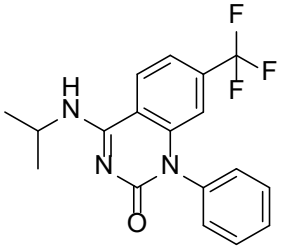
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 – 8,92 (m, 1H), 8,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 5,43 (h, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,53-1,47 (m, 3H), 1,34 – 1,15 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 436,0

(trans)-3-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)ciclobutano-1-carbonitrilo se preparó [utilizando] trans-3-aminociclobutano-1-carbonitrilo y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



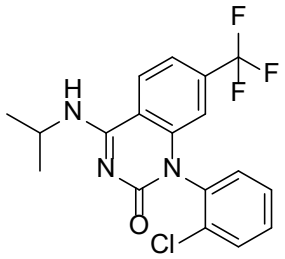
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 4,93 (p, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,40-3,25 (m, 1H), 2,76 – 2,58 (m, 4H). *m/z* $[M+H]^+$ 419,05

4-(isopropilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] isopropilamina 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



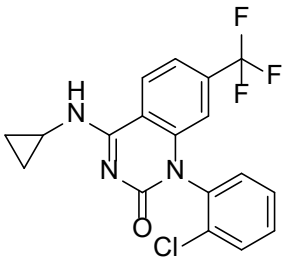
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,49 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 348,1

1-(2-Clorofenil)-4-(isopropilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] isopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



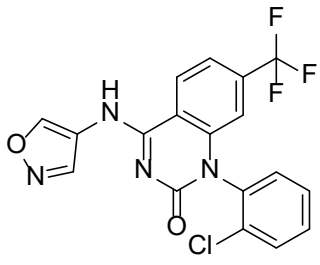
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,52 (h, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,35 – 1,25 (m, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 382,0

1-(2-Clorofenil)-4-(ciclopropilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] ciclopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



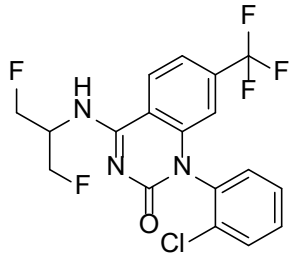
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 3H), 6,68 (bs, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,80 – 0,70 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 380,0.

1-(2-Clorofenil)-4-(isoxazol-4-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] isoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)-quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



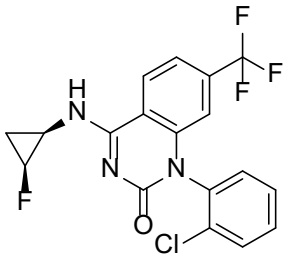
m/z $[M+H]^+$ 406,75.

1-(2-Clorofenil)-4-((1,3-difluoropropan-2-il)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1,3-difluoropropan-2-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



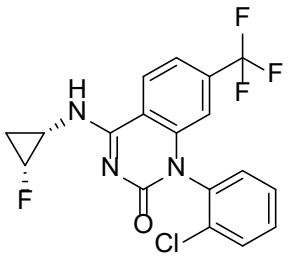
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,06 – 4,89 (m, 1H), 4,89 – 4,62 (m, 4H). *m/z* $[M+H]^+$ 418,1

1-(2-Clorofenil)-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



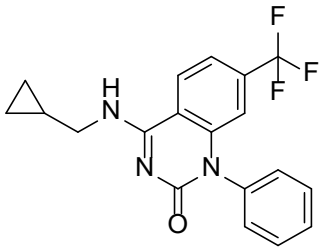
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 65,0 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 1,48 – 1,17 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 398,05.

1-(2-Clorofenil)-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



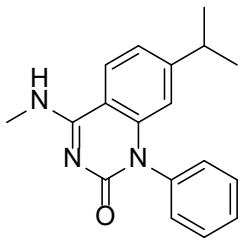
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,90 (d, J = 65,0 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 1,48 – 1,17 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 398,1.

4-((Ciclopropilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] ciclopropilmetanamina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



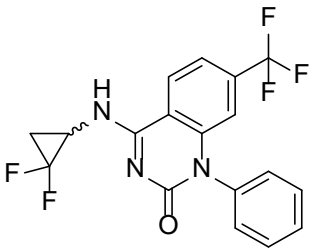
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,49 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (bs, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 1,31-1,16 (m, 1H), 0,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 0,36-0,26 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 360,1

7-isopropil-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 7-isopropil-1-fenilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



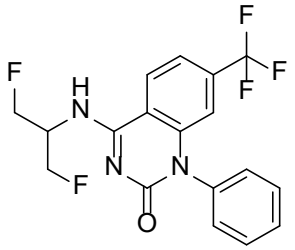
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 294,2.

4-((2,2-Difluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2,2-difluorociclopropan-1-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



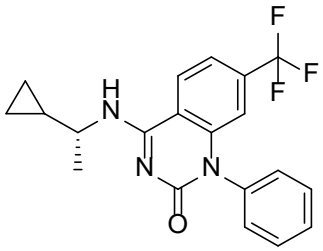
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,18 – 5,87 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 382,05.

4-((1,3-Difluoropropan-2-il)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1,3-difluoropropan-2-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



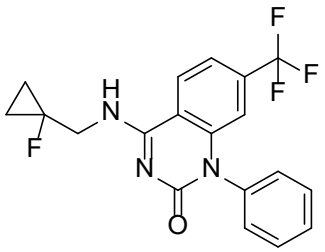
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,03-4,87 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 384,1.

(R)-4-((1-Ciclopropiletil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (R)-1-ciclopropiletan-1-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



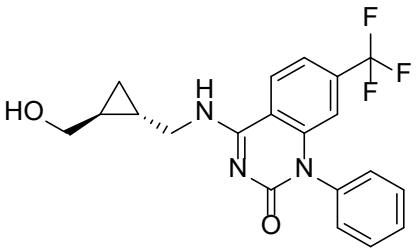
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 4H), 7,16 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,67 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,34-2,27 9m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,99-0,87 (m, 2H), 0,40 – 0,22 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 374,1.

4-(((1-Fluorociclopropil)metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1-fluorociclopropil)metanamina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



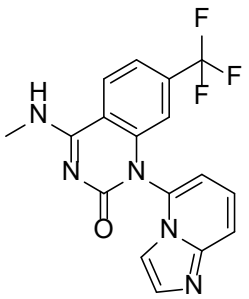
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,49 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,02 (dd, *J* = 21,5, 5,4 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 19,0 Hz, 2H), 0,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 378,1.

4-((((trans)-2-(hidroximetil)ciclopropil)metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (trans-2-(aminometil)ciclopropil)metanol y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



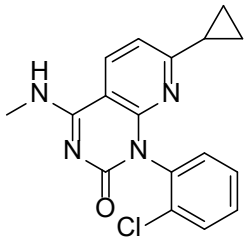
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,48 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,52 – 0,35 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 390,1

1-(Imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



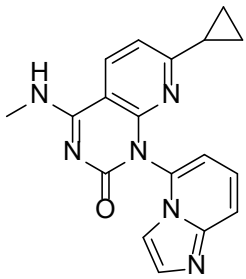
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 360,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



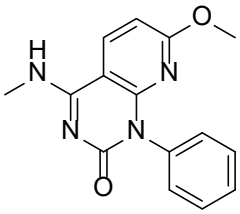
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,54-0,47 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 327,1

7-Ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 7-ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



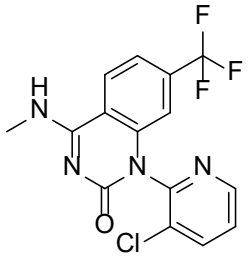
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 0,89 – 0,82 (m, 2H), 0,64 – 0,56 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 333,1

7-Metoxi-4-(metilamino)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 7-metoxi-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



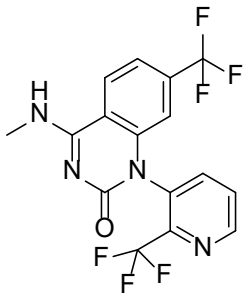
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,97 (d, J = 2,7 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 283,1

1-(3-Cloropiridin-2-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(3-cloropiridin-2-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



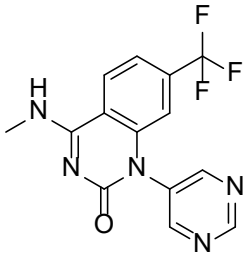
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,03 (d, J = 4,3 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 355,0

4-(Metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



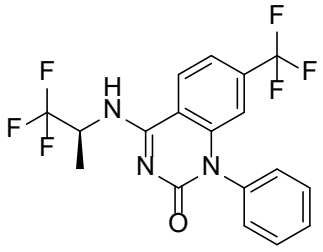
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,93 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,02 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 389,1

4-(Metilamino)-1-(pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 1-(pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



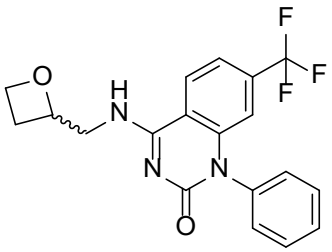
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,03 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 322,1.

(S)-1-Fenil-7-(trifluorometil)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



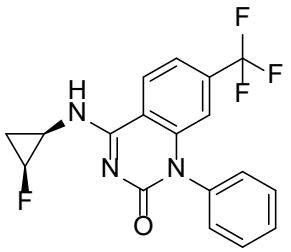
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 4H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 402,1.

4-((Oxetan-2-ilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] oxetan-2-ilmetanamina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



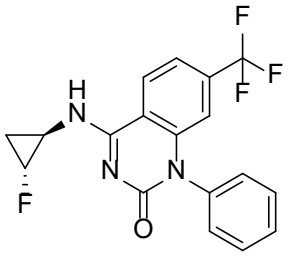
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,50 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,01 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 2H), 3,92 – 3,71 (m, 2H), 2,69 (q, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 376,1

4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



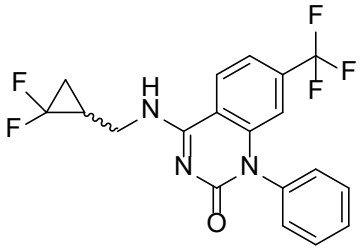
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,49 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,89 (d, J = 65,1 Hz, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 1,45 – 1,18 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 364,1

4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (trans)-2-fluorociclopropan-1-amina HCl y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



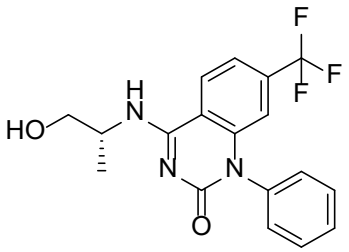
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 4H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,88 (d, J = 63,1 Hz, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 1H), 1,30-1,17 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 364,1.

4-(((2,2-Difluorociclopropil)metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (2,2-difluorociclopropil)metanamina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



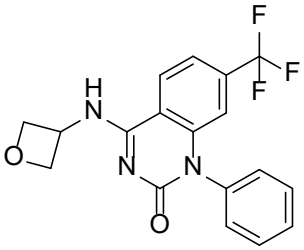
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 4H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,69-3,54 (m, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 1,73 – 1,58 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 396,1.

(R)-4-((1-Hidroxipropan-2-il)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (R)-2-aminopropan-1-ol y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



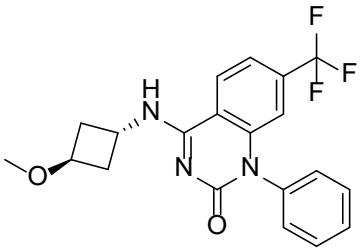
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 4H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,45 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 40 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 364,1.

4-(oxetan-3-ilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] oxetan-3-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



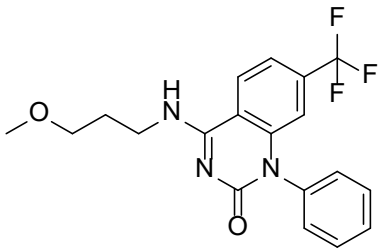
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,16 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,70 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 362,1.

4-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] (trans)-3-metoxiciclobutan-1-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 4H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,44 – 2,31 (m, 4H). *m/z* $[M+H]^+$ 390,1.

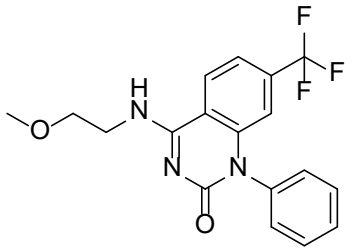
4-((3-Metoxipropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 3-metoxipropan-1-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,57 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,91 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$

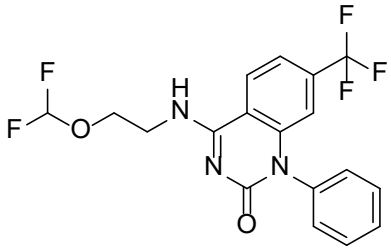
378,1.

4-((2-Metoxietil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-metoxietan-1-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



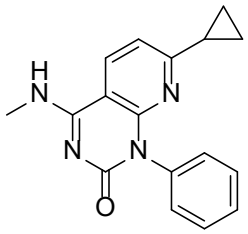
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H).*m/z* $[M+H]^+$ 364,1.

4-((2-(Difluorometoxi)etil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 2-(difluorometoxi)etan-1-amina y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona**.**



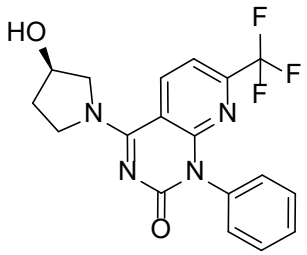
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 75,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 3,82 – 3,73 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 400,1.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 7-ciclopropil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona**.**



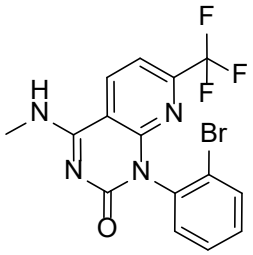
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,97 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,98 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 0,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,54 – 0,46 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 293,1

(R)-4-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-pirrolidin-3-ol y 1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



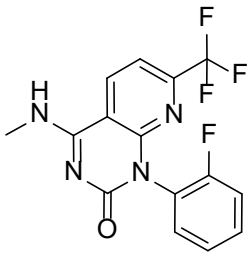
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (br s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 2,03 (t, J = 11,5 Hz, 2H).

1-(2-Bromofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-bromofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



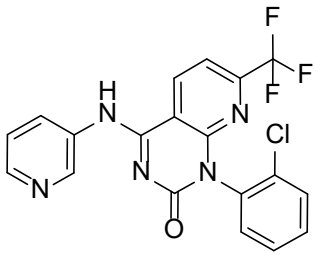
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (br s, 1H), 8,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 2H), 3,04 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 401,0, 399,0.

1-(2-Fluorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-fluorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



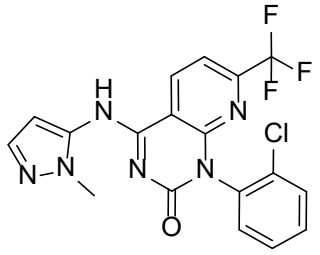
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 3,03 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 339,1

1-(2-clorofenil)-4-(piridin-3-ilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando piridin-3-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



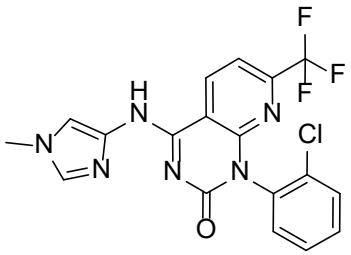
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 418,0.

1-(2-Clorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-metil-1H-pirazol-5-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



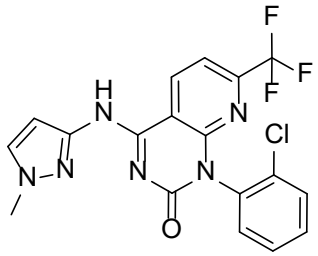
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,80 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 3,90 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 421,0.

1-(2-clorofenil)-4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-metil-1H-imidazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



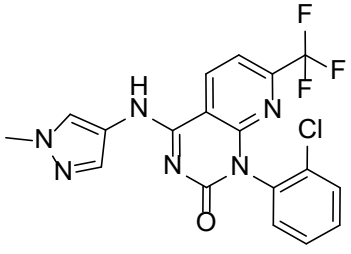
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,9, 3,2 Hz, 3H), 7,44 (s, 1H), 3,76 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 421,0.

1-(2-clorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-metil-1H-pirazol-3-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



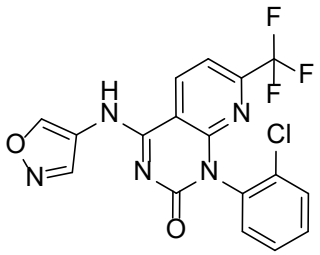
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 27,4 Hz, 4H), 6,32 (s, 1H), 3,77 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 421,0.

1-(2-clorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-metil-1H-pirazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



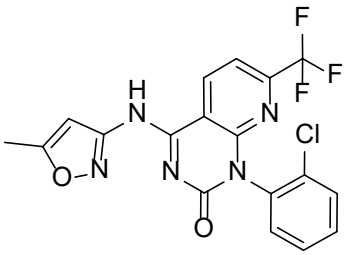
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 421,0.

1-(2-clorofenil)-4-(isoxazol-4-ilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



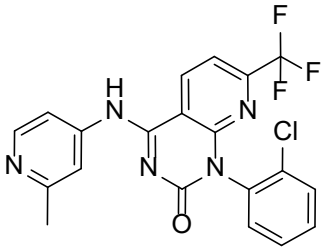
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,09 (br s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 408,0

1-(2-Clorofenil)-4-((5-metilisoxazol-3-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



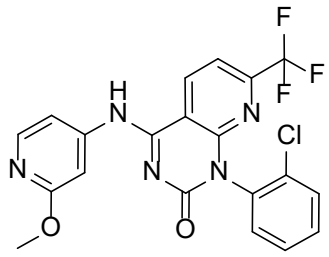
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 1H), 7,53 (s, 4H), 6,25 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 422,05.

1-(2-Clorofenil)-4-((2-metilpiridin-4-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-metilpiridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



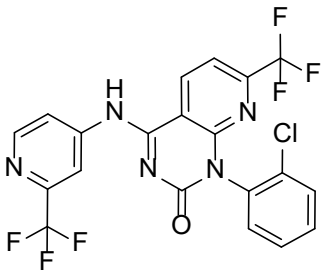
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,38 (m, 3H), 6,70 (br s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

1-(2-Clorofenil)-4-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-metoxipiridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



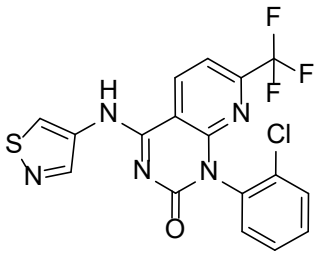
m/*z* [M+H]$^+$ 448,1.

1-(2-Clorofenil)-7-(trifluorometil)-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



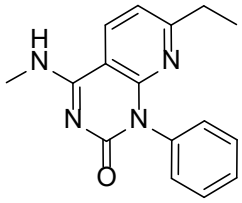
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,07 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,59 – 7,42 (m, 4H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 486,05.

1-(2-clorofenil)-4-(isotiazol-4-ilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando isotiazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



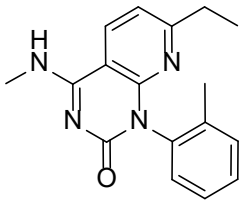
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,63 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 1H), 7,59 – 7,38 (m, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 424,0.

7-etil-4-(metilamino)-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-etil-1-fenilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



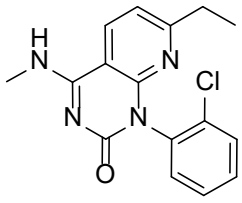
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (br, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2,1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0, 1H), 2,98 (d, *J* = 4,5, 3H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 281,2.

7-Etil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-etil-1-(o-tolil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



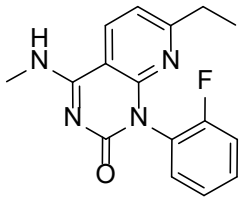
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (br s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 3,04 – 2,94 (s, 3H), 2,55 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,6, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 295,15.

1-(2-Clorofenil)-7-etil-4-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-etilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



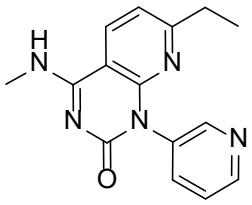
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (br s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,37 (br s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 315,1.

7-etil-1-(2-fluorofenil)-4-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-fluorofenil)-7-etilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



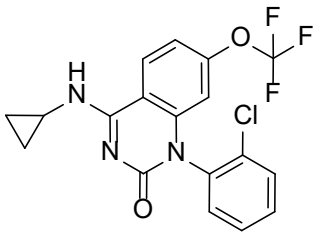
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 8,3 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,79 – 2,59 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 299,1.

7-Etil-4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-etil-1-(piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



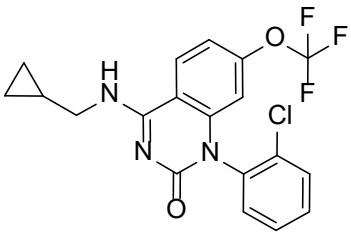
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,60 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,70 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,10 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 282,15.

1-(2-clorofenil)-4-(ciclopropilamino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



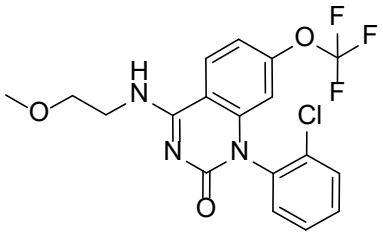
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,55 – 7,36 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,17 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,80 (m, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 396,0

1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



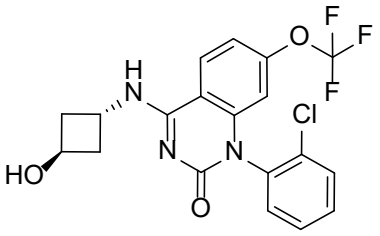
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,53 (m, 2H), 1,40 – 1,19 (m, 1H), 0,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,39 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 410,0

1-(2-clorofenil)-4-((2-metoxietil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-metoxietan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



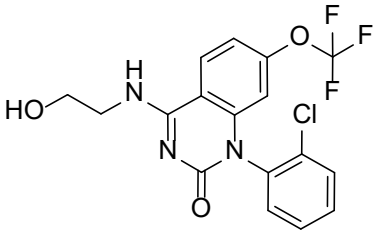
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,43 (s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 414,0.

1-(2-Clorofenil)-4-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-3-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



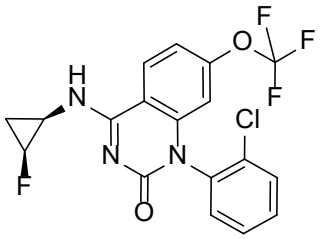
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 – 7,66 (m, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,63 – 2,40 (m, 4H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 426,1.

1-(2-Clorofenil)-4-((2-hidroxietil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-aminoetan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



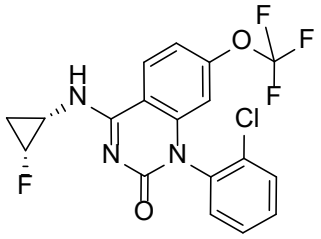
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (d, *J* = 9,0, Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 400,1.

1-(2-Clorofenil)-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



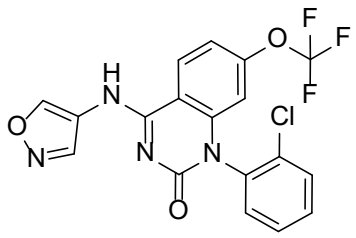
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 64,6 Hz, 1H), 3,06 (br s, 1H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 414,05

1-(2-Clorofenil)-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



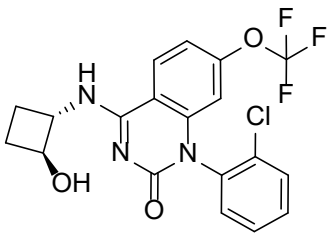
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 64,6 Hz, 1H), 3,06 (br s, 1H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 414,05.

1-(2-Clorofenil)-4-(isoxazol-4-ilamino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



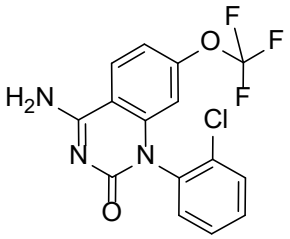
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 423,0.

1-(2-Clorofenil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



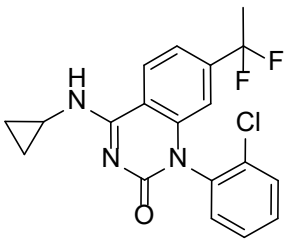
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (d, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,68 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 426,1.

4-Amino-1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco en THF (2 M) y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)-quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



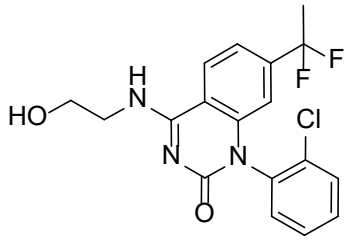
m/*z* $[M+H]^+$ 356,0.

1-(2-Clorofenil)-4-(ciclopropilamino)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



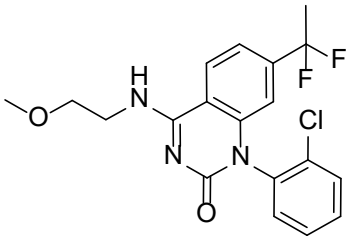
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,17 (br s, 1H), 1,82 (t, *J* = 18,4 Hz, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,81 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 376,1.

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-((2-hidroxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-aminoetan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



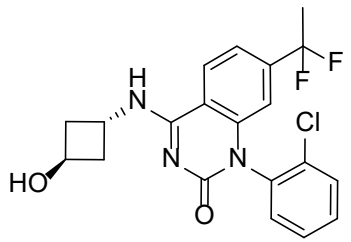
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,97 – 3,72 (m, 4H), 1,83 (t, *J* = 18,1, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 380,05.

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-metoxietan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



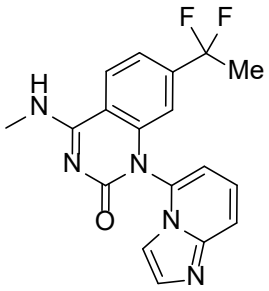
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,83 (t, *J* = 18,4, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 394,05.

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-3-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



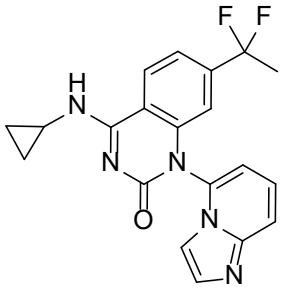
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,59 – 4,45 (m, 1H), 2,63 – 2,44 (m, 4H), 1,83 (t, *J* = 18,4, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 406,1.

7-(1,1-Difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



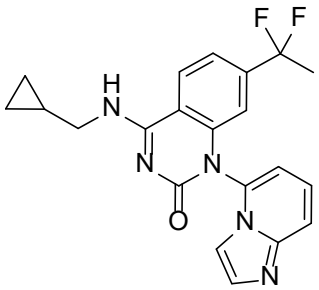
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,78 (t, *J* = 18,5, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 356,1.

4-(Ciclopropilamino)-7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilamina y 7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



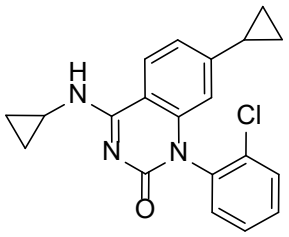
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,50 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,80 (t, *J* = 18,5, 3H), 0,98 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,86 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 382,2.

4-((Ciclopropilmetil)amino)-7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



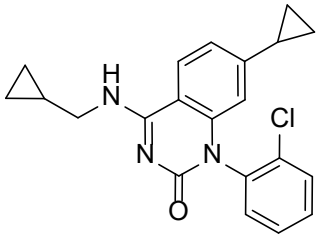
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,68 – 3,48 (m, 2H), 1,81 (t, *J* = 18,5, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,42 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 396,2.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(ciclopropilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



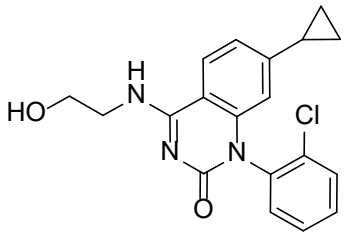
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,12 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,78 (m, 2H), 0,61 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 352,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



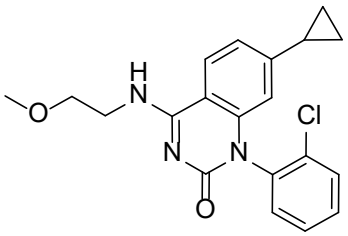
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,16 – 0,98 (m, 2H), 0,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,43 – 0,32 (m, 2H), 0,17 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 366,1.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-aminoetan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



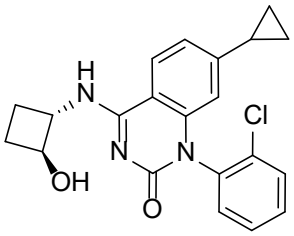
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,51 – 7,36 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 1,83 (br s, 1H), 1,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,62 (br s, 2H).*m*/*z* [M+H]$^+$ 356,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-metoxietil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-metoxietan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



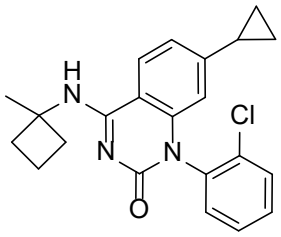
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,93 – 3,76 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,62 (br s, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 370,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



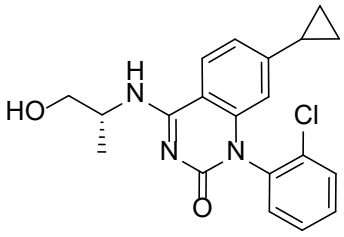
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,66 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 382,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((1-metilciclobutil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-metilciclobutan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



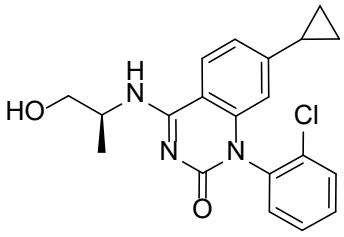
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,48 – 7,26 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,67 – 0,45 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 380,15.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-2-aminopropan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



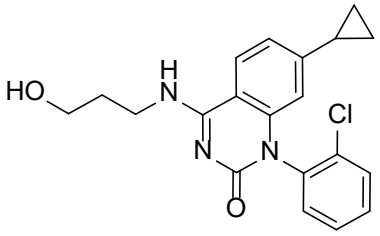
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,77 – 4,53 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,62 (s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 370,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (S)-2-aminopropan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



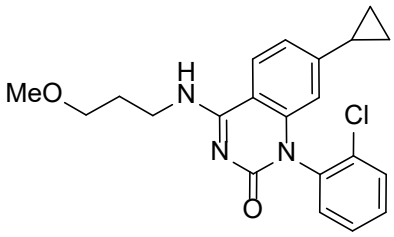
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,77 – 4,53 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,62 (s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 370,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-hidroxipropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 3-aminopropan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



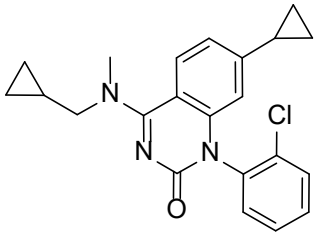
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (d, *J* = 5,9, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,72 (m, 4H), 1,96 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,71 – 0,49 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 370,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-metoxipropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 3-metoxipropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



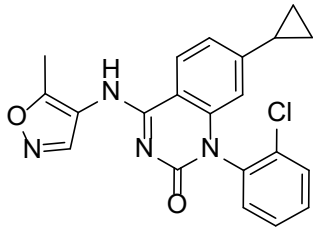
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,58 (br s, 2H), 7,43 (br s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,02 (quin, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,01 (br s, 2H), 0,61 (dq, *J* = 4,8, 2,5 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 384,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)(metil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-ciclopropil-N-metilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



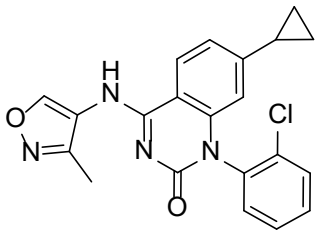
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,44 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,67 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 380,15.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((5-metilisoxazol-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 5-metilisoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



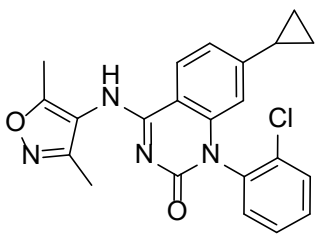
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,24 (s, 1H), 8,29 – 8,09 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,88 (br s, 1H), 1,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,67 (br s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 393,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3-metilisoxazol-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 3-metilisoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



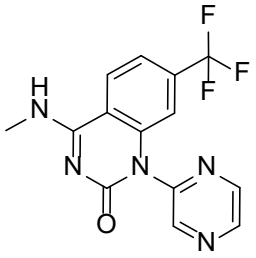
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,7 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 7,46 (br s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,87 (br s, 1H), 1,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 0,65 (br s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 393,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 3,5-dimetilisoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



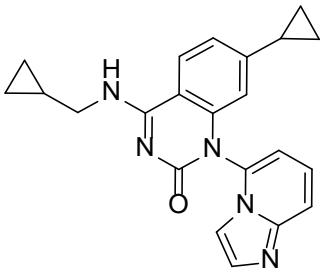
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,75 – 0,50 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 407,1.

4-(Metilamino)-1-(pirazin-2-il)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(pirazin-2-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



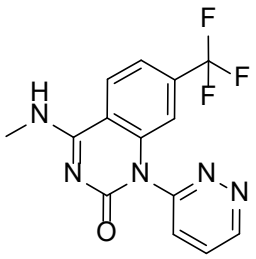
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 322,1.

7-Ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetanamina y 7-ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



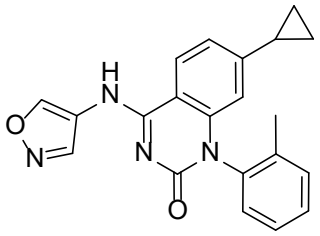
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,11 (m, 3H), 8,03 (s, 2H), 7,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,44 – 1,26 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 0,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,39 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 372,15.

4-(Metilamino)-1-(piridazin-3-il)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(piridazin-3-il)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



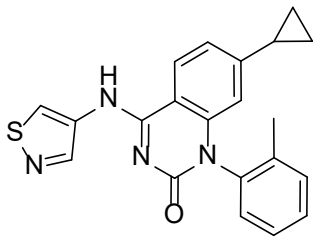
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,04 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 322,1.

7-Ciclopropil-4-(isoxazol-4-ilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-4-amina y 7-ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



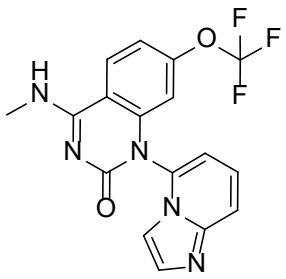
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,42 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,36 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,82 (br s, 1H), 0,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,61 (br s, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 359,1.

7-Ciclopropil-4-(isotiazol-4-ilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando tioisoxazol-4-amina y 7-ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



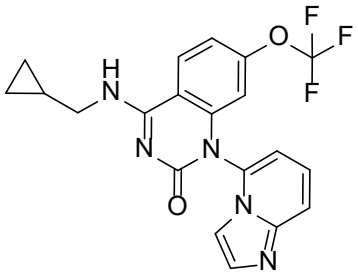
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,83 (br s, 1H), 0,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,62 (br s, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 375,1.

1-(Imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



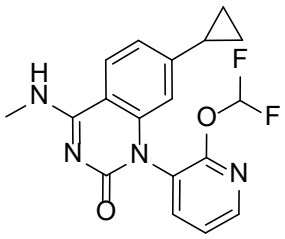
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,99 (br s, 1H), 8,32 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,04 (m, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 376,1.

4-((Ciclopropilmetil)amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-7-(trifluorometoxi)-quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



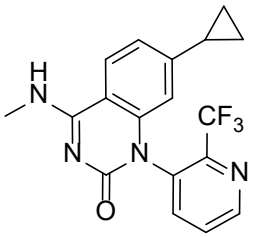
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (br s, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 1,24 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,34 (br s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 416,1.

7-Ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



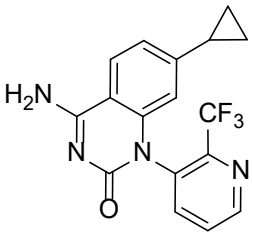
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 0,63 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 359,1.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



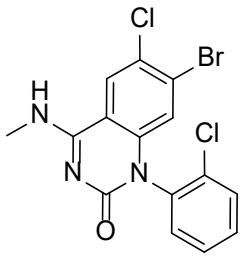
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,61 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 361,1.

4-Amino-7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco en THF (2 M) y 7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



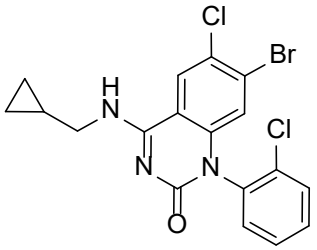
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,90 (s 1H), 8,10 – 7,88 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 1H), 1,03 (dd, *J* = 3,4 Hz, 2H), 0,65 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 347,0.

7-Bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



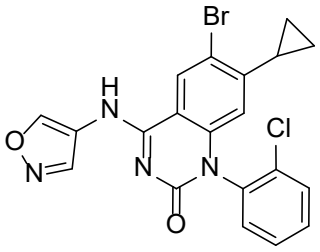
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,06 – 2,90 (s, 3H).*m*/*z* $[M+H]^+$ 399,9.

7-Bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



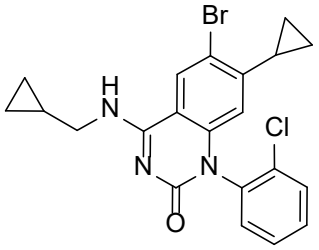
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,73 – 7,56 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 2,67 (br s, 1H), 1,26 (m, 4H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 439,9.

6-Bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isoxazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] isoxazol-4-amina y 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



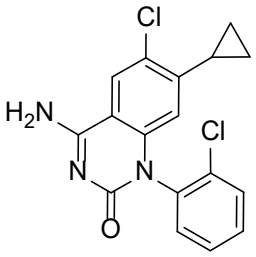
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,67 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,22 (br s, 1H), 1,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,39 (br s, 2H).*m*/*z* $[M+H]^+$ 458,0.

6-Bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



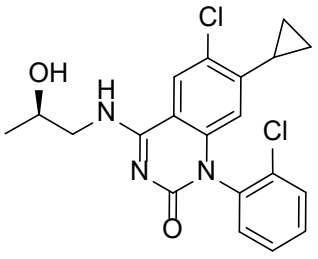
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,34 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,19 (s, 1H), 0,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,35 – 0,22 (m, 4H).*m*/*z* $[M+H]^+$ 445,0.

4-Amino-6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco en THF (2 M) y 6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



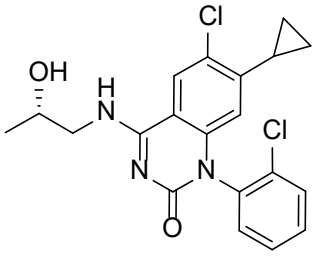
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,13 – 0,96 (m, 2H), 0,39 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 347,0.

(R)-6-Cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-hidroxipropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-2-aminopropan-1-ol y 6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



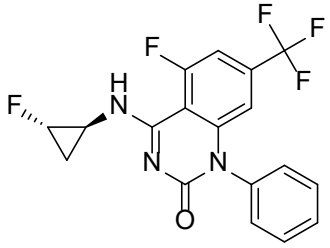
m/*z* $[M+H]^+$ 405,05.

(S)-6-Cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-hidroxipropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (S)-2-aminopropan-1-ol y 6-cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



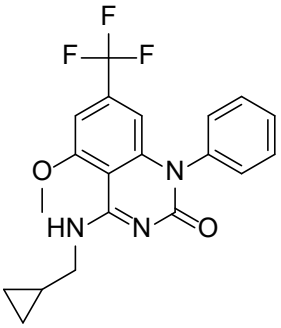
m/*z* $[M+H]^+$ 405,1.

5-fluoro-4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 5-fluoro-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



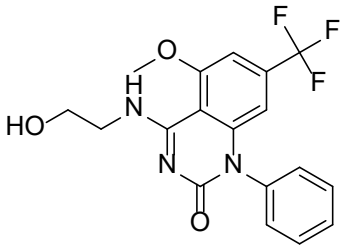
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,86 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 3H), 7,38 (br s, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 64,9 Hz, 1H), 3,08 (br s, 1H), 1,40 (br d, *J* = 25,4 Hz, 1H), 1,27 (m, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 382,1.

4-((Ciclopropilmetil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



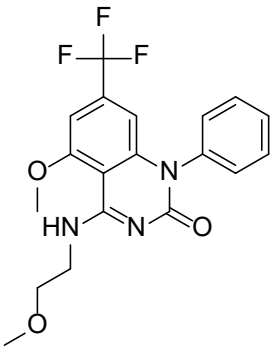
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (m, 1H), 7,56 (dt, *J* = 30,6, 7,5 Hz, 3H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 0,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,35 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 390,1.

4-((2-Hidroxietil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-aminoetan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



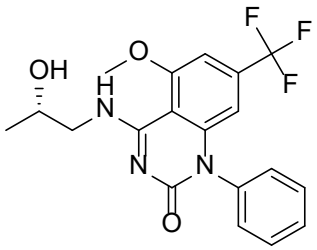
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 3,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 380,1.

5-Metoxi-4-((2-metoxietil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-metoxietan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



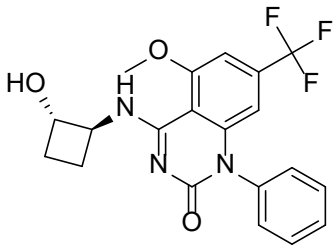
m/*z* [M+H]$^+$ 394,1.

(S)-4-((2-Hidroxipropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (S)-2-aminopropan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



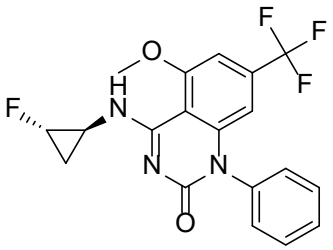
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (m, 1H), 7,68 – 7,45 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,03 – 3,90 (br s, 1H), 3,64 (dd, *J* = 12,6, 6,0 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,3, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 394,1.

4-(((trans)-2-Hidroxiciclobutil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



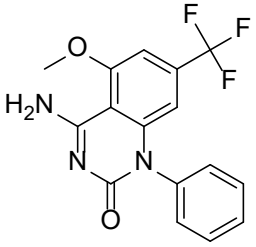
m/*z* [M+H]$^+$ 406,1.

4-(((trans)-2-Fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



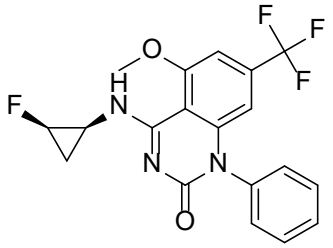
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,57 (s, 1H), 7,76 – 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,22 (m, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 394,05.

4-Amino-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco en THF (2 M) y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



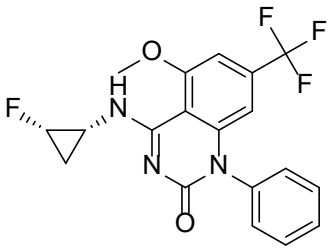
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (m, 4H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 336,0.

4-(((1S,2R)-2-Fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



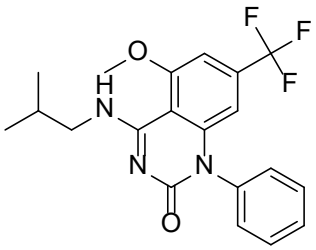
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 – 7,54 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,06 (br s, 1H), 3,90 (appar q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,14 (br d, *J* = 26,1 Hz, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 394,05.

4-(((1R,2S)-2-Fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



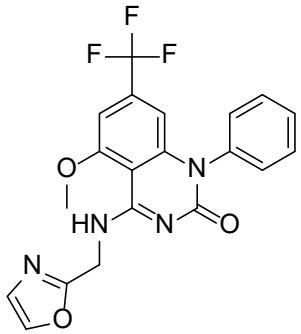
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 – 7,54 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,06 (br s, 1H), 3,90 (appar q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,14 (br d, *J* = 26,1 Hz, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 394,05.

4-(Isobutilamino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando sec-butilamina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



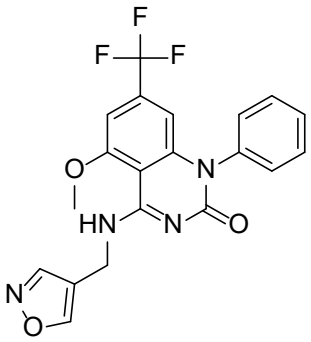
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 – 7,53 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 7,1, 2H), 2,13 (appar q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,9, 8H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 392,15.

5-Metoxi-4-((oxazol-2-ilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando oxazol-2-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



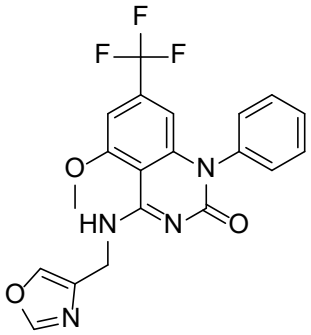
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 3H), 7,38 – 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,20 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 417,1.

4-((Isoxazol-4-ilmetil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-4-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



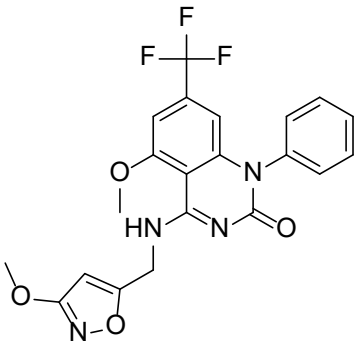
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,76 – 7,52 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 417,1.

5-Metoxi-4-((oxazol-4-ilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando oxazol-4-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



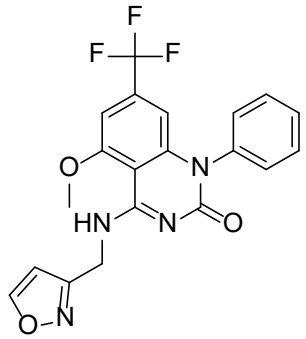
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 – 7,54 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,17 (1, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 417,1.

5-Metoxi-4-(((3-metoxiisoxazol-5-il)metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (3-metoxiisoxazol-5-il)metanamina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



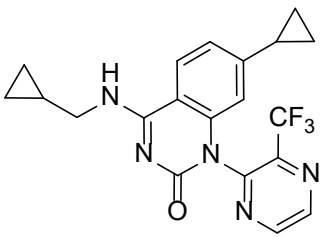
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 – 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,93 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 447,1.

4-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-3-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-5-metoxi-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



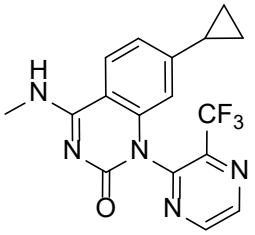
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 7,73 – 7,53 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 417,1.

7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 7-ciclopropil-1-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



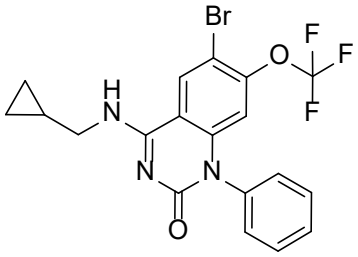
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 0,48 (m, 2H), 0,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 402,1.

7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



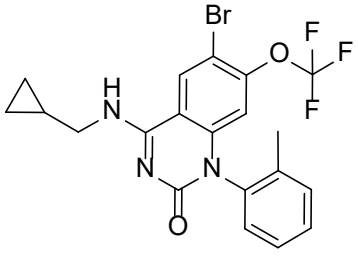
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,69 (br s, 1H), 0,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 0,49 (br s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 362,1.

6-Bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 6-bromo-1-fenil-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



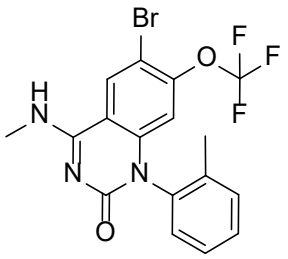
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,51 (d, *J* = 6,9, 2H), 1,30 (m, 1H), 0,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,38 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 456,1, 454,1.

6-Bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 6-bromo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



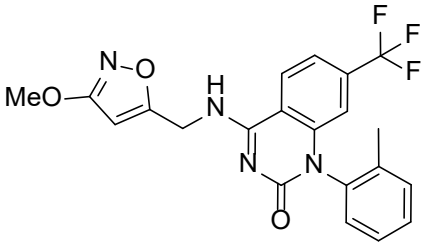
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 468,0, 470,0.

6-Bromo-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



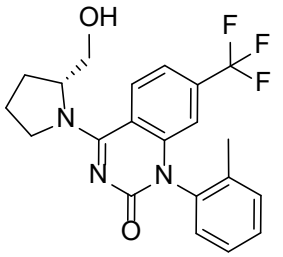
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,07 (s 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 430,0, 428,0.

4-(((3-Metoxiisoxazol-5-il)metil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (3-metoxiisoxazol-5-il)metanamina y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



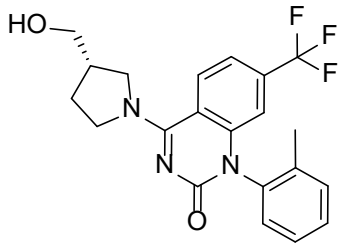
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,05 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 431,1.

(R)-4-(2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-pirrolidin-2-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



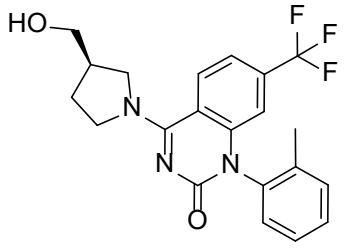
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,40 (m, 5H), 7,23 (dd, *J* = 19,6, 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,27 – 1,97 (m, 6H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 404,1.

(S)-4-(3-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (S)-pirrolidin-3-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



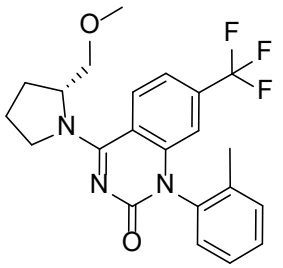
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (q, *J* = 8,9, 7,9 Hz, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,77 – 3,58 (m, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,05 (dd, *J* = 12,3, 2,5 Hz, 3H).*m*/*z* [M+H]$^+$ 404,1.

(R)-4-(3-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-pirrolidin-3-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



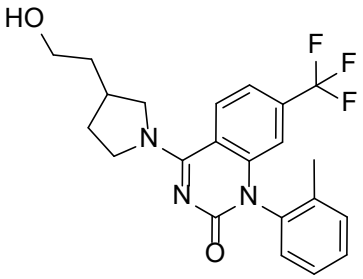
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,38 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,69 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 3H), 1,93 (s, 1H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 404,1.

(R)-4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-2-(metoximetil)pirrolidina y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



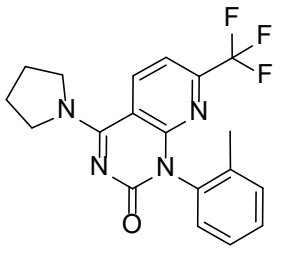
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,49 – 8,22 (m, 1H), 7,50 (dt, *J* = 23,2, 7,9 Hz, 4H), 7,31 – 7,10 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,06 (dd, *J* = 30,0, 2,3 Hz, 4H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 418,1.

4-(3-(2-Hidroxietil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-(pirrolidin-3-il)etan-1-ol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



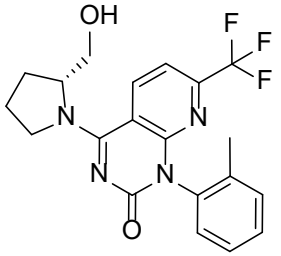
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 1H), 7,61 – 7,37 (m, 4H), 7,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (appar d, *J* = 23,1 Hz, 3H), 1,79 (m, 3H).*m*/*z* $[M+H]^+$ 418,1.

4-(Pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando pirrolidina y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



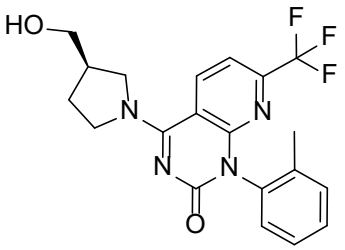
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,96 – 8,75 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,26 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,04 (m, *J* = 61,3 Hz, 4H), 2,13 (m, 4H), 2,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 375,2.

(R)-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-pirrolidin-2-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



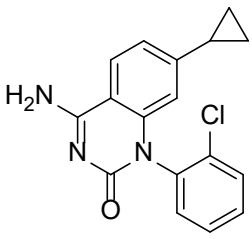
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,83 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 3H), 7,14 (dd, *J* = 23,5, 7,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,21 – 3,99 (m, 3H), 3,83 (ddt, *J* = 11,4, 5,9, 2,8 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 19,4, 10,9 Hz, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 405,00.

(R)-4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-pirrolidin-3-ilmetanol y 1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 3H), 7,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 4H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 405,00.

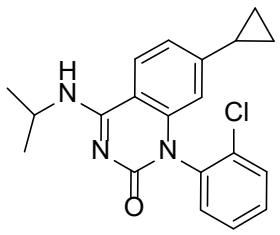
4-Amino-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] amoníaco (solución 7 M en MeOH) y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 – 7,84 (m, 3H), 7,73 (dt, *J* = 6,1, 2,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,39 (m, 3H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 312,00.

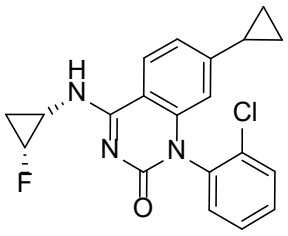
1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isopropilamino)quinazolin-2(1H)-ona

se preparó utilizando isopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



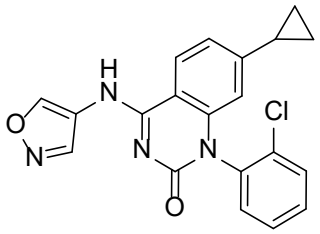
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,72 (q, *J* = 3,6, 2,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,39 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,34 – 1,17 (m, 5H), 0,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,59 (s, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 354,20.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



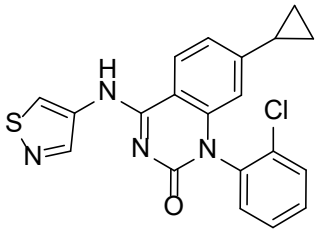
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (h, *J* = 4,0, 3,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,40 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 65,2 Hz, 1H), 3,63 (dt, *J* = 20,5, 6,8 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,90 – 1,73 (m, 1H), 1,45 – 1,14 (m, 3H), 0,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 370,00.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isoxazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



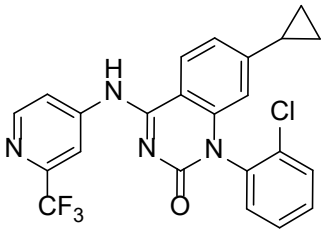
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,42 (m, 4H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 1,86 (q, *J* = 7,6, 7,1 Hz, 1H), 0,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,66 (q, *J* = 8,0, 6,6 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 379,00.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isotiazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando tioisoxazol-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



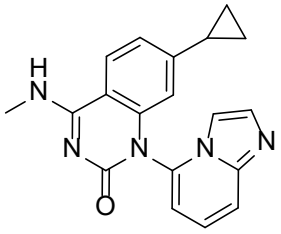
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 – 7,69 (m, 1H), 7,57 (ddt, *J* = 23,9, 5,8, 2,4 Hz, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 1,99 – 1,77 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 395,00.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



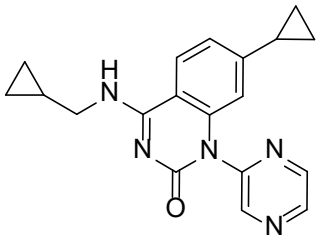
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 17,1 Hz, 3H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,68 (s, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 457,00.

7-Ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



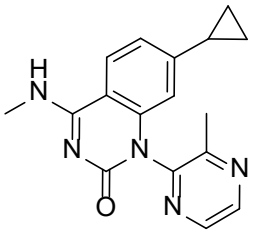
^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 3H), 7,11 – 6,99 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 1,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 0,47 (d, *J* = 15,0 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 332,00.

7-Ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 7-ciclopropil-1-(pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



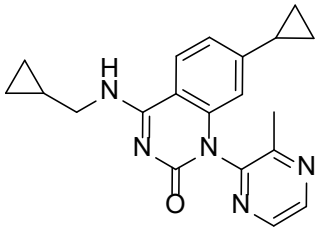
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 8,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,20 (s, 2H), 0,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 0,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,31 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 334,20.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-(3-metilpirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(3-metilpirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



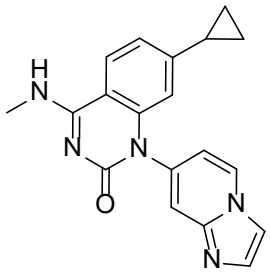
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8,78 – 8,53 (m, 3H), 8,02 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 3H), 2,29 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,87 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,65 (s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 308,20.

7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(3-metilpirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetilamina y 7-ciclopropil-1-(3-metilpirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 – 8,53 (m, 3H), 8,20 – 8,04 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,61 (dt, *J* = 38,2, 6,6 Hz, 2H), 3,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 0,66 (s, 2H), 0,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 0,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 348,20.

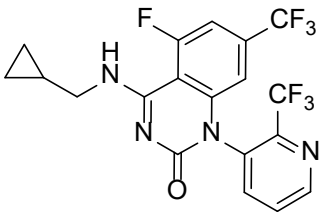
7-Ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 – 7,95 (m, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,72 (q, *J* = 12,2, 11,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,22 (m, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 5H), 0,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 332,00.

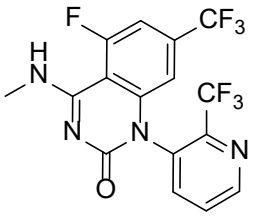
4-((Ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando

ciclopropilmetilamina y 5-fluoro-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.

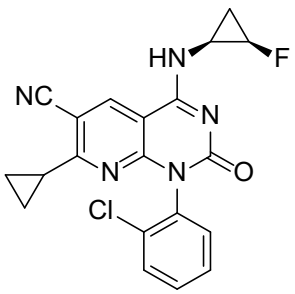


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,45 – 8,28 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,59 – 3,37 (m, 2H), 1,27 (s, 1H), 0,59 – 0,25 (m, 4H). m/z $[M+H]^+$ 447,00.

5-fluoro-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 5-fluoro-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



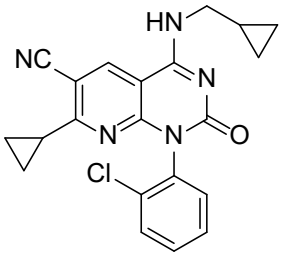
1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.



^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,87 (s, 1H), 7,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 63,1 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,41 – 1,22 (m, 2H), 1,12 – 0,96 (m, 3H), 0,75 (d, J = 23,4 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 396,0.

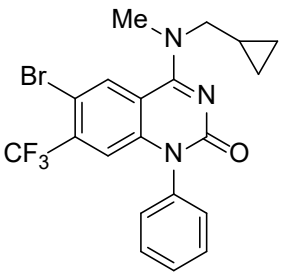
1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por

ciclopropilmetanamina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo.



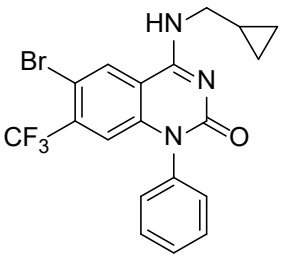
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,35 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,56 – 3,39 (m, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 1,18 – 1,09 (m, 1H), 1,09 – 0,95 (m, 2H), 0,75 (d, *J* = 23,2 Hz, 2H), 0,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,32 – 0,23 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 392,1.

6-bromo-4-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por 1-ciclopropil-N-metilmetanamina la metilamina y utilizando 6-bromo-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



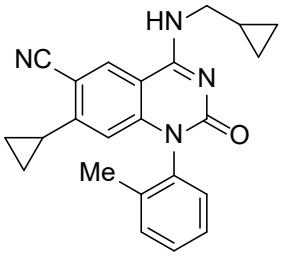
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,16 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,26 – 1,14 (m, 1H), 0,68 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,35 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 452,0, 454,0.

6-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por ciclopropilmetanamina la metilamina y utilizando 6-bromo-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



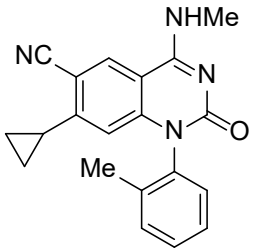
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,22 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 3,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,22 – 1,11 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,31 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 438,0, 440,0.

7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-1-(o-tolil)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por ciclopropilmetanamina la metilamina y utilizando 7-ciclopropil-2,4-dioxo-1-(o-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



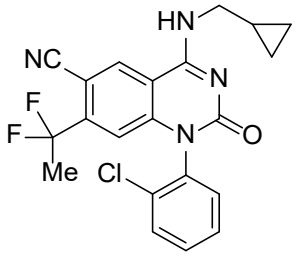
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,56 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,24 – 1,15 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 0,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 371,2.

7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1-(o-tolil)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 7-ciclopropil-2,4-dioxo-1-(o-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



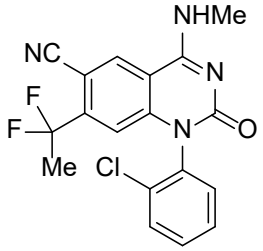
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,12 (s, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,52 – 0,45 (m, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 331,2.

1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-7-(1,1-difluoroetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por ciclopropilmetanamina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



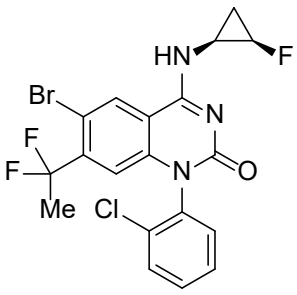
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 4,9 Hz, 3H), 6,45 (s, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 2H), 1,96 (t, *J* = 19,1 Hz, 3H), 1,24 – 1,16 (m, 1H), 0,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,36 – 0,30 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 415,0.

1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



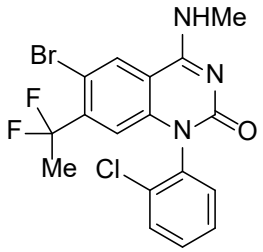
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,95 (t, *J* = 19,4 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 375,0.

6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina la metilamina y utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



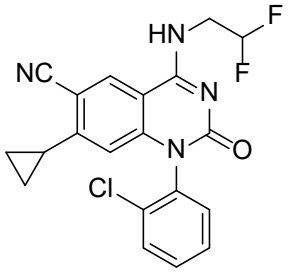
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 62,4 Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 1,96 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H), 1,42 – 1,21 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 472,0, 474,0.

6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



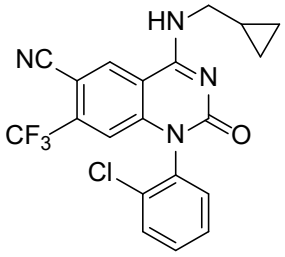
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 5,4, 2,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,96 (t, *J* = 19,0 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 428,0, 430,0.

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((2,2-difluoroetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por 2,2-difluoroetan-1-amina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



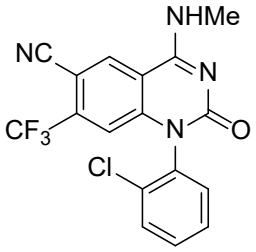
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,27 (t, *J* = 56,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,95 (dq, *J* = 31,0, 15,5, 14,6 Hz, 2H), 2,16 (p, *J* = 7,0, 6,5 Hz, 1H), 1,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,41 (s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 401,1.

1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por ciclopropilmetanamina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



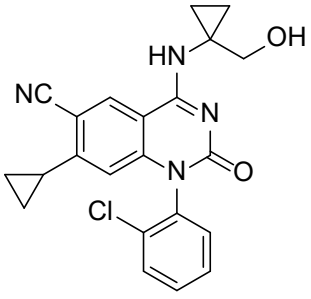
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 6,57 (s, 1H), 3,44 (d, *J* = 14,3 Hz, 2H), 1,26 – 1,14 (m, 1H), 0,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,40 – 0,29 (m, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 419,0.

1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



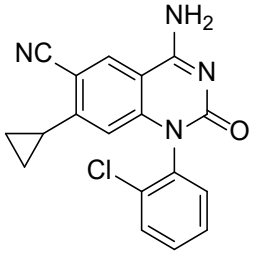
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 3,03 (s, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 379,0.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((1-(hidroximetil)ciclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por (1-aminociclopropil)metanol la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



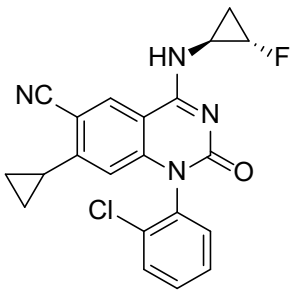
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 6,3, 2,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,98 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,90 – 3,76 (m, 2H), 2,31 (dd, *J* = 20,7, 10,0 Hz, 4H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,90 – 1,74 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,39 (s, 2H).

4-Amino-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por amoníaco la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



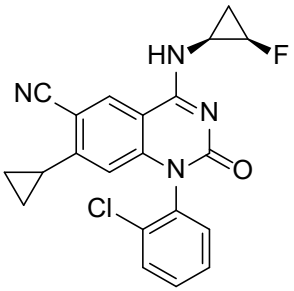
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,46 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 15,5, 7,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,59 – 0,49 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 337,0.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por (trans)-2-fluorociclopropan-1-amina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



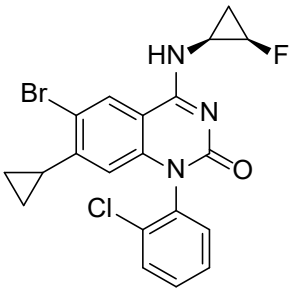
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,59 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,01 – 4,75 (m, 1H), 3,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,52 (d, *J* = 25,1 Hz, 2H), 1,27 (s, 1H), 1,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,52 (s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 395,0.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó reemplazando por (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



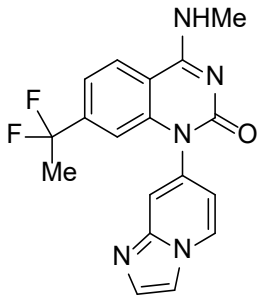
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,88 (d, J = 66,7 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,40 – 1,20 (m, 2H), 1,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 0,41 (s, 2H). m/z $[M+H]^+$ 395,0.

6-Bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil)amino)-quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina la metilamina y utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



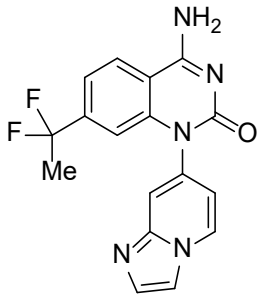
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,77 (s, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,85 (d, J = 63,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,11 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,33 (dd, J = 16,0, 7,5 Hz, 1H), 1,20 – 1,04 (m, 1H), 0,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 0,46 – 0,36 (m, 2H). m/z $[M+H]^+$ 448,0/450,0.

7-(1,1-Difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



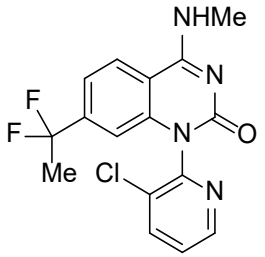
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,03 – 2,95 (m, 3H), 1,87 (t, J = 19,0 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 356,0.

4-Amino-7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por amoníaco la metilamina y utilizando 7-(1,1-difluoroetil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



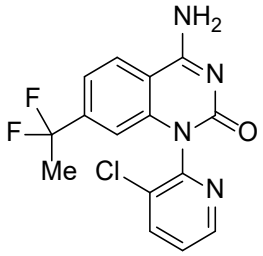
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 1,87 (t, J = 19,1 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 342,1.

1-(3-Cloropiridin-2-il)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(3-cloropiridin-2-il)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



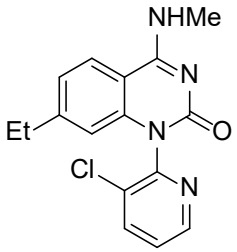
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 – 8,84 (m, 1H), 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,02 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,88 (t, J = 19,0 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 351,0.

4-Amino-1-(3-cloropiridin-2-il)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por amoníaco la metilamina y utilizando 1-(3-cloropiridin-2-il)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



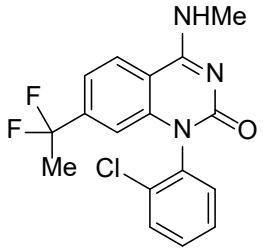
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 1,88 (t, J = 19,0 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 337,0.

1-(3-Cloropiridin-2-il)-7-etil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(3-cloropiridin-2-il)-7-etilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



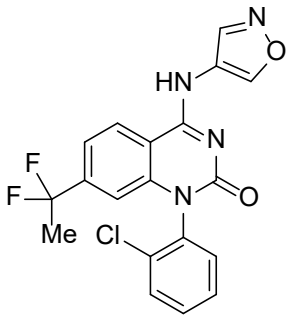
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,96 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 315,0.

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



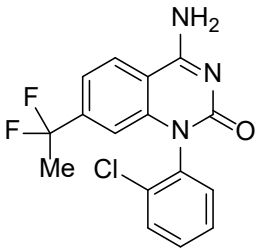
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 – 8,74 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,99 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 1,85 (t, J = 18,9 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 350,1.

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(isoxazol-4-ilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por isoxazol-4-amina la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



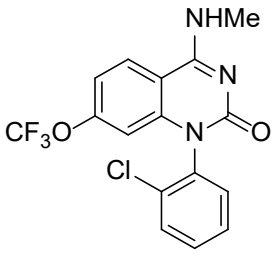
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 1,87 (t, J = 18,8 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 403,0.

1-(2-Clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por amoníaco la metilamina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



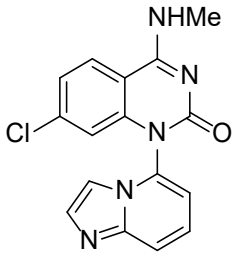
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 – 8,24 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 1,85 (t, J = 18,9 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 336,1.

1-(2-Clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



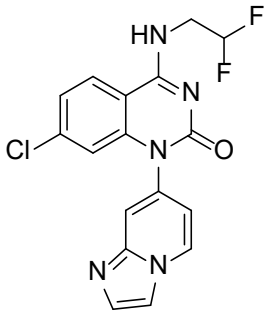
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 2,98 (d, J = 3,3 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 370,1.

7-Cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



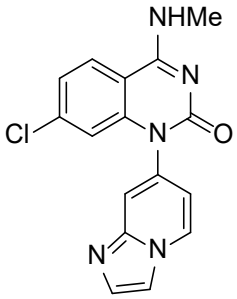
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,01 (d, J = 3,5 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 326,0.

7-cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por 2,2-difluoroetan-1-amina la metilamina y utilizando 7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



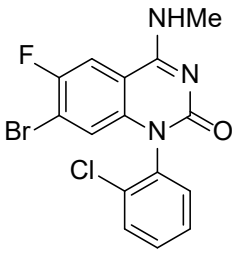
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 – 6,09 (m, 1H), 3,92 (t, J = 14,6 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 376,0.

7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



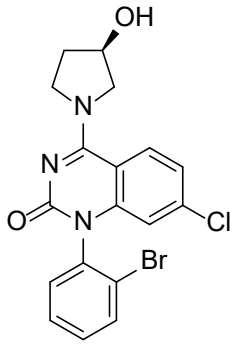
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,98 (d, J = 3,7 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 326,0.

7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



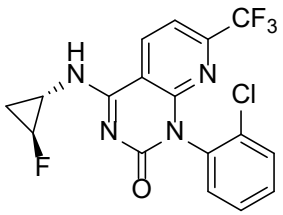
m/*z* $[M+H]^+$ 381,9/384,0.

(R)-1-(2-Bromofenil)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (R)-pirrolidin-3-ol y 1-(2-bromofenil)-7-cloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



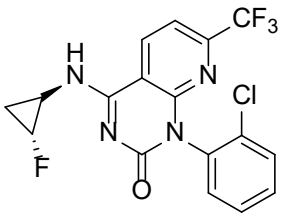
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (br s, 1H), 7,90 – 7,88 (m, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 6,21 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 3H), 3,71 – 3,68 (m, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 420,0.

1-(2-Clorofenil)-4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona – único enantiómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y utilizando 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (20% MeOH, R,R WHELK-01, pico 1)



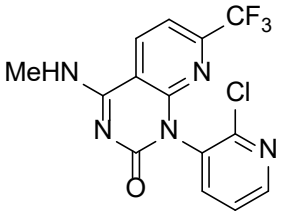
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 4,96 – 4,79 (m, 1H), 3,50 – 3,47 (m, 1H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,27 – 1,24 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 399,4.

1-(2-Clorofenil)-4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona – único enantiómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (20% MeOH, R,R WHELK-01, pico 2)



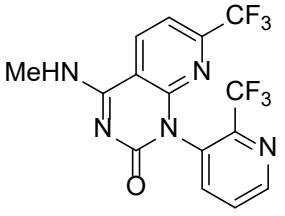
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 4,96 – 4,79 (m, 1H), 3,50 – 3,47 (m, 1H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,27 – 1,24 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 399,4.

1-(2-Cloropiridin-3-il)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-cloropiridin-3-il)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



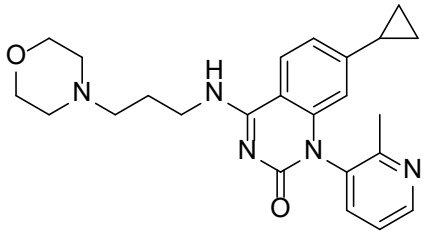
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,81 (s, J=8,0Hz, 1H), 8,50 (dd, J=4,5 Hz, J=1,5Hz, 1H), 7,99 (dd, J=8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,84(d, J=8,5Hz, 1H), 7,62(m, 1H), 3,04 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 356,3

4-(Metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



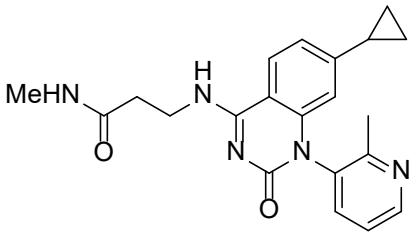
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,85 – 8,81 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 4,5 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 390,4.

7-Ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4-((3-morfolinopropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 3-morfolinopropan-1-amina y 7-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



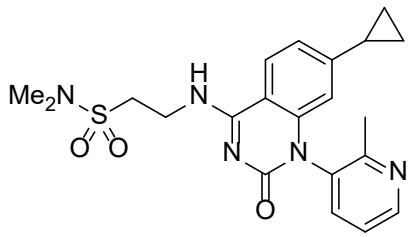
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 6H), 2,39 – 2,36 (m, 6 H), 2,13 (s, 3H), 1,84 – 1,80 (m, 3H), 0,94 – 0,92 (m, 2H), 0,62 – 0,57 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 420,31.

3-((7-Ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)-N-metilpropanamida se preparó utilizando 3-amino-N-metilpropanamida y 7-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



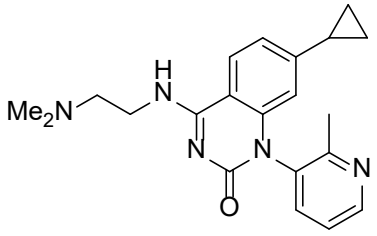
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (br s, 1H), 8,75 (dd, 4,8, 1,2 Hz 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, 8,0,5,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,01 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,79 –1,75 (m, 1H), 1,07 – 1,02 (m, 2H), 0,69 – 0,65 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 378,47.

2-((7-Ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)-N,N-dimetiletan-1-sulfonamida se preparó utilizando 2-amino-N,N-dimetiletan-1-sulfonamida y 7-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



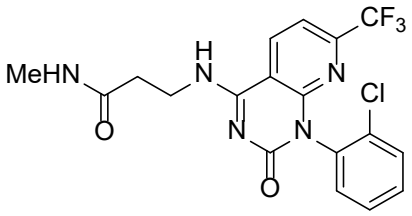
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 – 8,58 (dd, J = 5,1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,58,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (dd, J = 8,1,5 Hz, 1H), 7,49 –7,47 (m, 1H), 6,87 – 6,85 (dd, J = 8,5,1,5 Hz, 1H), 3,90 –3,84 (m, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,85 – 1,82 (m, 1H), 0,98 – 0,95 (m, 2H), 0,63 – 0,58 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 428,49.

7-Ciclopropil-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina y 7-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



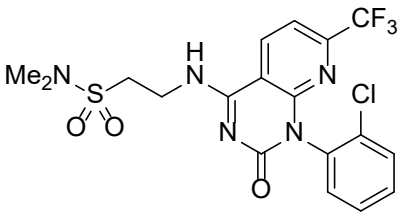
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,57 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (t, J=5 Hz, 1H), 8,03(d, J= 8,5 Hz 1H), 7,66 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 8,0 , 5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 2,54 – 2,50 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 2,10 (s, 3H), 1,85 –1,81 (m, 1H), 0,94 – 0,92 (m, 2H), 0,62 – 0,58 (m, 2H). *m*/*z* $[M-H]^+$ 362,52.

3-((1-(2-Clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-N-metilpropanamida se preparó utilizando 3-amino-N-metilpropanamida y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



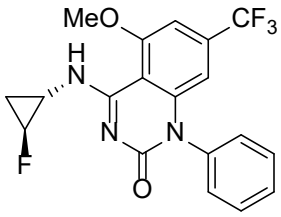
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,13 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 3,72 – 3,72 (m, 2H), 2,60 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,54 – 2,52 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 426,4.

2-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetiletansulfonamida se preparó utilizando 2-amino-N,N-dimetiletan-1-sulfonamida y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



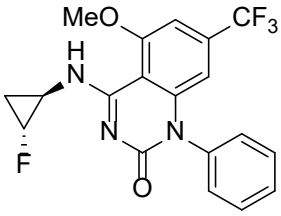
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,98 (br s, 1H), 8,85 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 3,69 – 3,65 (m, 2H), 3,58 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,5 (m, 4H).

4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (40% MeOH, Chiralpak IC, pico 1).



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,27 (s, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,01 – 4,86 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,43 – 3,41 (m, 1H), 1,54 – 1,47 (m, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 394,4.

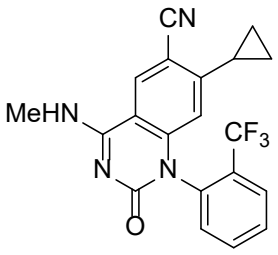
4-(((trans)-2-fluorociclopropil)amino)-5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (40% MeOH, Chiralpak IC, pico 2).



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,27 (s, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,01 – 4,86 (m,

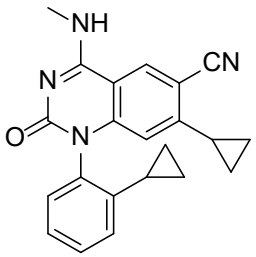
1H), 4,08 (s, 3H), 3,43 – 3,41 (m, 1H), 1,54 – 1,47 (m, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 394,4.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 7-ciclopropil-2,4-dioxo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



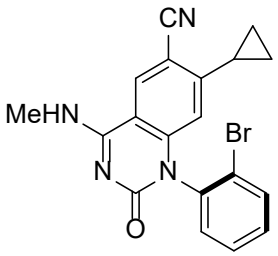
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,14 – 2,11 (m, 1H), 1,08 – 1,03 (m, 2H),0,40 – 0,37 (dd, J = 10,5, 2 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 385,44.

7-Ciclopropil-1-(2-ciclopropilfenil)-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(2-ciclopropilfenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



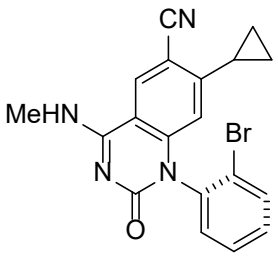
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,69 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 2,98 (d, J= 4,0 Hz, 3H), 2,13 – 2,11 (m, 1H), 1,40 – 1,39 (m, 1H), 1,09 –1,04 (m, 2H), 0,79 – 0,71 (m, 2H), 0,59 – 0,57 (m, 1H), 0,36 – 0,31 (m, 3 H). *m/z* $[M+H]^+$ 357,40.

1-(2-Bromofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo, un único atropisómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando 1-(2-bromofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo. Purificación mediante SFC (30% MeOH, (R,R) WHELK-01, pico 1).



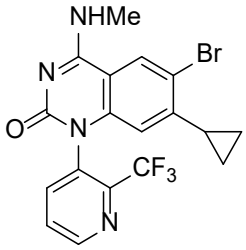
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,88 (dd, 8,0, 1,0 Hz 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2 H), 5,71 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,16 – 2,11(m, 1H), 1,09 -1,05 (m, 2H), 0,42 – 0,39 (m, 2 H). *m/z* $[M+H]^+$ 395,41.

1-(2-Bromofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo, un único atropisómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando 1-(2-bromofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo. Purificación mediante SFC (30% MeOH, (R,R) WHELK-01, pico 2).



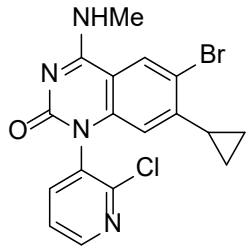
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,88 (dd, 8,0, 1,0 Hz 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2 H), 5,71 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,16 – 2,11(m, 1H), 1,09 -1,05 (m, 2H), 0,42 – 0,39 (m, 2 H). *m/z* $[M+H]^+$ 395,41.

6-Bromo-7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-7-ciclopropil-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



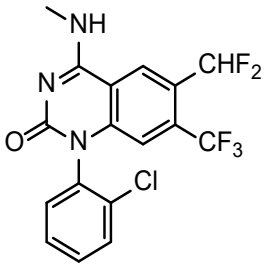
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 – 8,91 (m, 1H), 8,75 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 – 8,08 (m, 1H), 7,98 (dd, J= 8,0, 5,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,97 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 0,99 – 0,95 (m, 2H), 0,35 – 0,28 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 439,4.

6-Bromo-1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



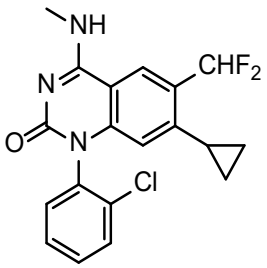
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, J= 5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,02 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 8,0, 5,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 2,97 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 1,00 – 0,96 (m, 2H), 0,37 – 0,34 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 405,2.

1-(2-Clorofenil)-6-(difluorometil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-Clorofenil)-6-(difluorometil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



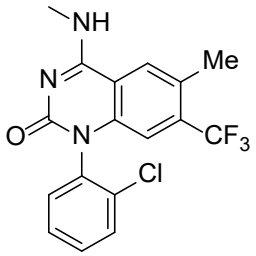
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1 H), 7,79 – 7,77 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 3H), 7,27 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,02 (d, J = 4,4 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 404,4.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-6-(difluorometil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-6-(difluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



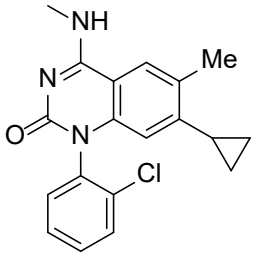
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,49 – 7,21 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 2,98 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,09 – 2,07 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,32 – 0,31 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 376,4.

1-(2-Clorofenil)-6-metil-4- (metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-Clorofenil)-6-metil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



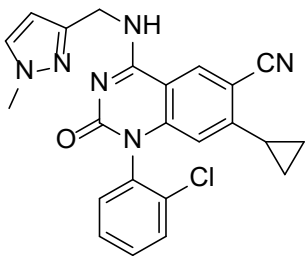
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 – 7,74 (m, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,01 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 368,4

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-6-metil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-6-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



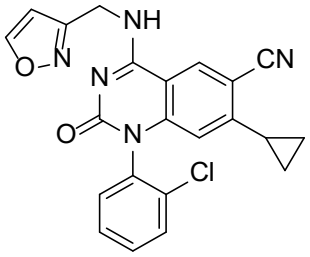
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 4 Hz, 1H),7,89 (s, 1H), 7,72 – 7,70 (m, 1H), 7,56 –7,52 (m, 2H), 7,41–7,39 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,97 (d, J = 4 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,92 –1,88 (m, 1H), 0,88 – 0,85 (m, 2H), 0,23 – 0,20 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 340,34.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanamina y 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



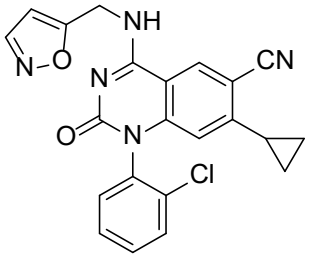
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,12 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,61 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 26, 15 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,16 – 2,11 (m, 1H), 1,08 – 1,06 (m, 2H), 0,42 – 0,38 (m, 2H), *m/z* [M+H]$^+$ 431,38.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando isoxazol-3-ilmetanamina y 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



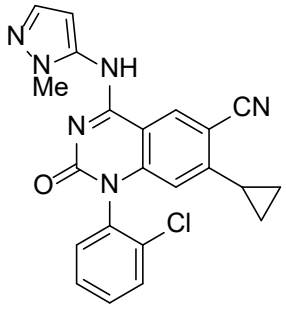
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,29 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,76 – 7,74 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 40,0, 15,5 Hz, 2H), 2,15 – 2,14 (m, 1H), 1,10 – 1,08 (m, 2H), 0,43 – 0,42 (m, 2H). *m/z* [M+H]$^+$ 418,3.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((isoxazol-5-ilmetil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando isoxazol-5-ilmetanamina y 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



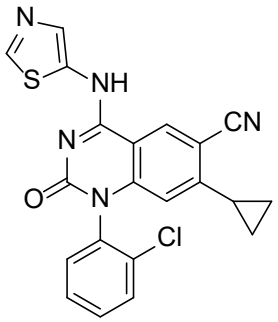
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,34 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 – 7,74 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,95 (dd, J = 16,5, 5,5 Hz, 2H), 4,87 (dd, J = 16, 5,5 Hz, 1H), 2,17 – 2,13 (m, 1H), 1,23 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,11 – 1,07 (m, 2H), 0,42 – 0,41 (m, 2H). *m/z* [M+H]$^+$ 418,35.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando-metil-1H-pirazol-5-amina y 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



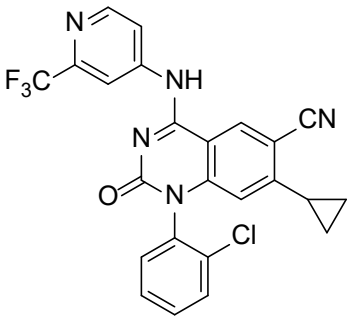
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 3H), 7,44 (br s, 1H), 6,27 (br s, 1H), 5,77 (t, J = 15,5 Hz, 1H), 3,74 (br s, 3H), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 1,13 –1,09 (m, 2H), 0,5 – 0,4 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 417,36.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-4-(tiazol-5-ilamino)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando tiazol-5-amina y 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



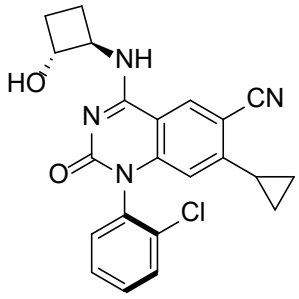
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,9 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 1,08 - 1,07 (m, 2H), 0,45 - 0,41 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 420,1.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2-oxo-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina y 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



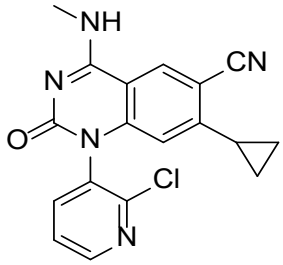
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (br s, 1H), 8,92 – 8,17 (m, 4H), 7,79 – 7,77 (m, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 3H), 5,79 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 1,13 – 1,11 (m, 2H), 0,45 – 0,45 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 482,5.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo en la forma de un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.
Purificación mediante SFC (20% MeOH, Chiralpak IC, pico 3).



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,74 - 7,72 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,46 (m, 1H), 5,71 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,14 - 2,12 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,43 - 1,37 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,06 (dd, J = 8, 2 Hz, 2 H), 0,40 (d, J = 4,5 Hz, 2H), *m*/*z* $[M+H]^+$ 407,47.

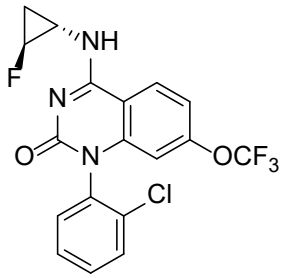
1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo se preparó utilizando 1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-6-carbonitrilo.



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (dd, J= 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J= 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,99 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 2,18 – 2,13 (m, 1H), 1,09 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 2H), 1,54 – 1,53 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 352,4.

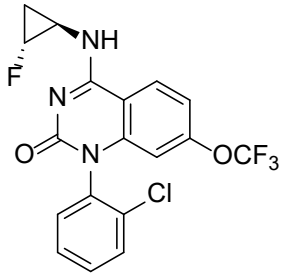
1-(2-clorofenil)-4-((trans-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-

(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (20% MeOH, R,R Whelk-01, pico 1).



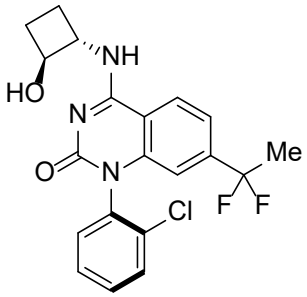
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,75 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,92 – 4,78 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 1,35 – 1,26 (m, 1H). m/z $[M+H]^+$ 414,3.

1-(2-clorofenil)-4-((trans-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona, un único enantiómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometoxi)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (20% MeOH, R,R Whelk-01, pico 2).



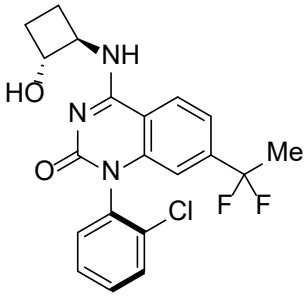
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,75 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,92 – 4,78 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 1,35 – 1,26 (m, 1H). m/z $[M+H]^+$ 414,3.

1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (15% MeOH, Chiralpak IC, pico 1).



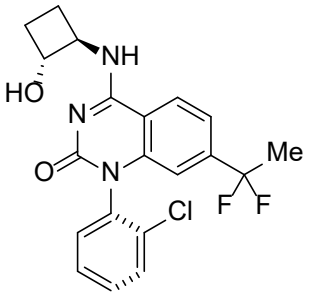
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 7Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,43 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,83 (t, J = 19 Hz, 3H), 1,57 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 406,37.

1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (15% MeOH, Chiralpak IC, pico 1).



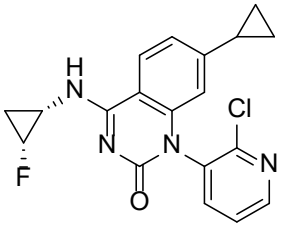
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 7Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,43 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,83 (t, J = 19 Hz, 3H), 1,57 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 406,37.

1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (15% MeOH, Chiralpak IC, pico 1).



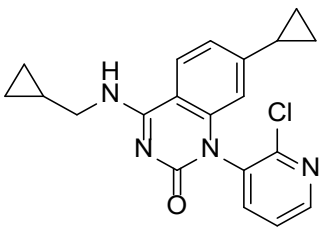
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 7Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,43 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,83 (t, J = 19 Hz, 3H), 1,57 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H). *m/z* [M+H]$^+$ 406,37.

1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil) amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,58 – 8,53 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 – 8,07 (m, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,91 – 4,77 (m, 1H), 3,06 – 3,05 (m, 1H), 1,91 – 1,88 (m, 1H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,25 – 1,21 (m, 1H), 0,97 – 0,95 (m, 2H), 0,68 – 0,62 (m, 2H). *m/z* [M+H]$^+$ 371,3.

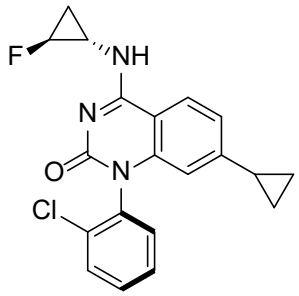
1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetanamina y 1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,63 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 – 8,56 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,65 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,41 – 3,39 (m, 1H), 3,31 – 3,31 (m, 1H), 1,90 – 1,87

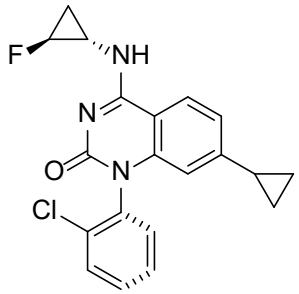
(m, 1H), 1,20 – 1,85 (m, 1H), 0,96 – 0,94 (m, 2H), 0,66 – 0,62 (m, 2H), 0,51 – 0,47 (m, 2H), 0,32 – 0,29 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 367,4.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, R,R Whelk-01, pico 1).



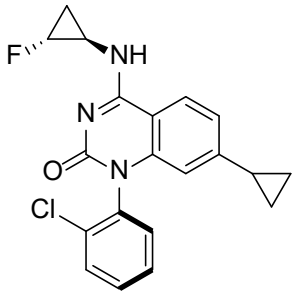
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 6, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 1,83 - 1,79 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 1H), 0,94 - 0,92 (m, 2H), 0,60 – 0,56 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 370,34.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, R,R Whelk-01, pico 2).



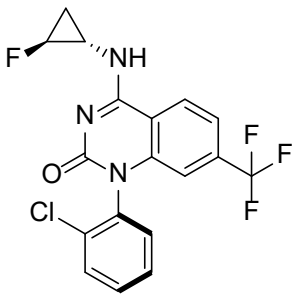
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 6, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 1,83 - 1,79 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 1H), 0,94 - 0,92 (m, 2H), 0,60 – 0,56 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 370,34.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, R,R Whelk-01, pico 3).



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 6, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 1,83 - 1,79 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 1H), 0,94 - 0,92 (m, 2H), 0,60 – 0,56 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 370,34.

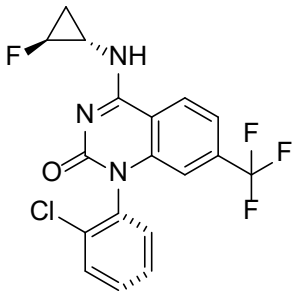
1-(2-Clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, R,R Whelk-01, pico 1).



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,95 – 4,80 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H). m/z $[M+H]^+$ 398,3.

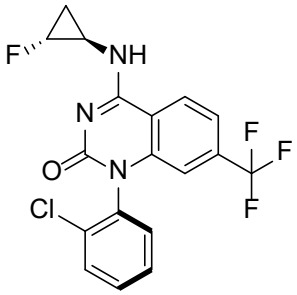
1-(2-Clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-

clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, R,R Whelk-01, pico 2).



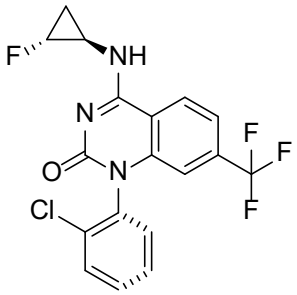
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,95 – 4,80 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H). m/z $[M+H]^+$ 398,3.

1-(2-Clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, R,R Whelk-01, pico 3).



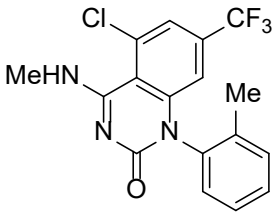
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,95 – 4,80 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H). m/z $[M+H]^+$ 398,3.

1-(2-Clorofenil)-4-(((1S,2S)-2-fluorociclopropil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona, se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, R,R Whelk-01, pico 4).



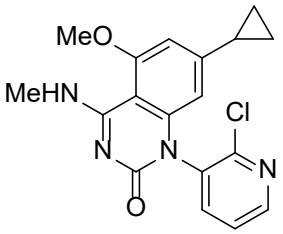
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,95 – 4,80 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H). m/z $[M+H]^+$ 398,3.

5-Cloro-4-(metil amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 5-cloro-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



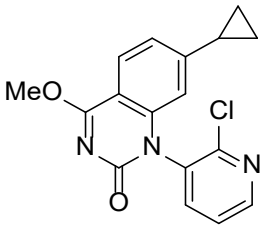
m/z $[M+H]^+$ 368,36.

1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-5-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-2-1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



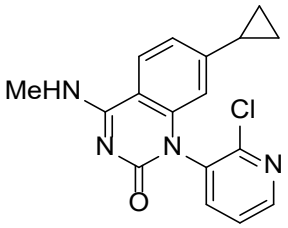
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56-8,51 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 1,5, 2 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 6,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,99 (d, J = 5 Hz, 3H), 1,84 (m, 1H), 0,94-0,92 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 357,37

1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando metanol y 1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



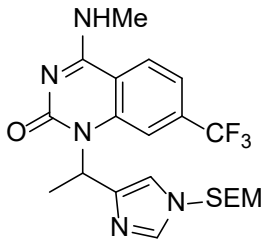
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,01 – 0,97 (m, 2H), 0,73 – 0,71 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 328,3.

1-(2-Cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



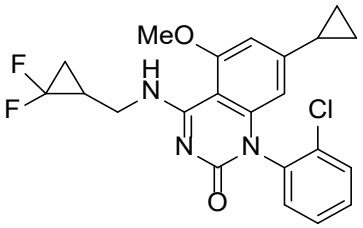
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 2H), 8,03 – 7,99 (m, 2H), 7,68 – 7,66 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,85 (m, 1H), 0,96 – 0,94 (m, 2H), 0,68 – 0,66 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 327,3.

4-(Metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 17-(trifluorometil)-1-(1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



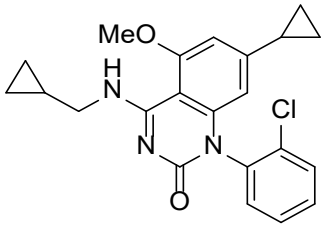
m/z $[M+H]^+$ 468,3.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (2,2-difluorociclopropil)metanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



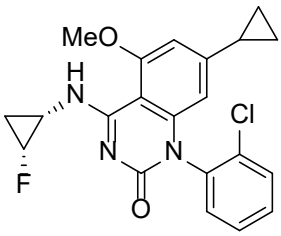
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,42 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 5,59 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 2H), 2,26 – 2,23 (m, 1H), 1,80 – 1,77 (m, 1H), 1,65 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,45 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 2H), 0,62 – 0,58 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 432,4.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



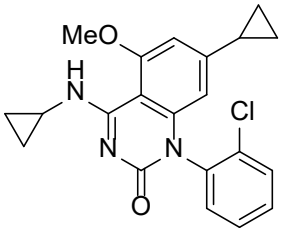
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 2H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 6,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,31 – 3,31 (m, 2H), 1,79 – 1,76 (m, 1H), 1,23 – 1,20 (m, 1H), 0,92 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 0,61 – 0,59 (m, 2H), 0,51 – 0,47 (m, 2H), 0,33 – 0,32 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 396,4.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(((1S,2R)-2-fluorociclopropil) amino)-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1S,2R)-2-fluorociclopropan-1-amina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



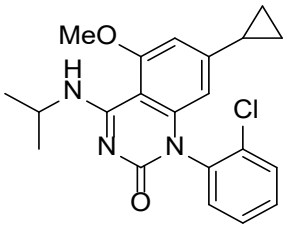
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32-8,29 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,15-3,12 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 2H), 0,94-0,93 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 400,33.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(ciclopropilamino)-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ciclopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



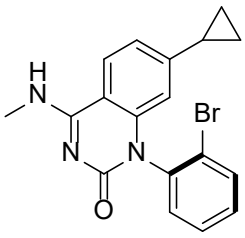
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,39 (d, J = 1 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,06-3,05 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 0,92 (dd, J = 2, 2 Hz, 2H), 0,82 (dd, J = 1,5, 1 Hz, 2H), 0,70-0,69 (m, 2H), 0,68-0,59 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 382,35.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-4-(isopropilamino)-5-metoxi quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando isopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



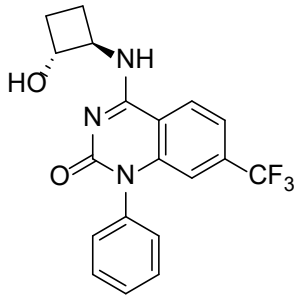
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 2H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,40 – 4,36 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,79 – 1,76 (m, 1H), 1,28 – 1,25 (m, 7H), 0,93 – 0,91 (m, 2H), 0,61 – 0,58 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 384,4.

1-(2-Bromofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona as un único atropisómero se preparó utilizando isopropilamina y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, Chiralpak IG-3, pico 2).



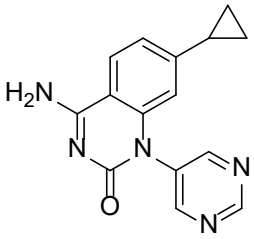
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,48-8,49 (br m, 1 H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 6,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 1,77-1,99 (m, 1 H), 0,90-0,96 (m, 2 H), 0,58-0,63 (m, 2 H). *m/z* [M+H] 370,3.

4-((trans-2-Hidroxiciclobutil) amino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



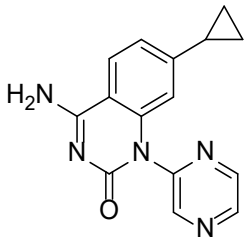
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89-8,88 (m, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,44 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,5-4,47 (m, 1H), 4,2-4,13 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 376,36.

4-Amino-7-ciclopropil-1-(pirimidin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (7,4 M en THF) y 7-ciclopropil-1-(pirimidin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



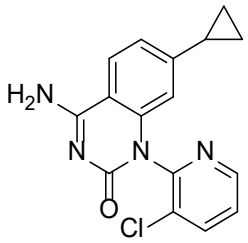
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 1,92–1,88 (m, 1H), 0,97 – 0,93(m, 2H), 0,68 – 0,65 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 280,26.

4-Amino-7-ciclopropil-1-(pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (0,4 M en THF) y 7-ciclopropil-1-(pirazin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



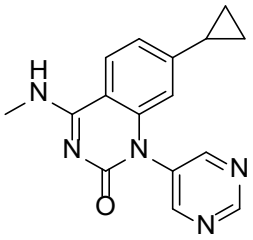
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,89 – 1,84 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 2H), 0,66 – 0,65 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 280,4.

4-Amino-1-(3-cloropiridin-2-il)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (0,4 M en THF) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-7-ciclopropilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



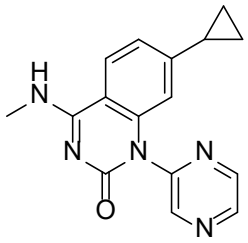
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, J = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 1H), 0,96 – 0,93 (m, 2H), 0,66 – 0,62 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 313,3.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-(pirimidin-5-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-1-(pirimidin-5-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



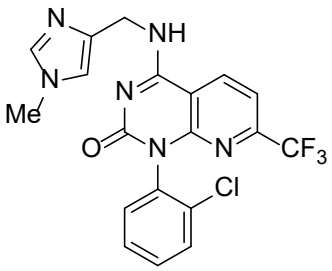
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,57(d, J = 4,5, 1H), 7,98 (d, J=10, 1H), 6,83 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,97 (d, J = 4,5, 3H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 2H), 0,68 – 0,65 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 294,33.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-(pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 4-cloro-7-ciclopropil-1-(pirazin-2-il)quinazolin-2(1H)-ona.



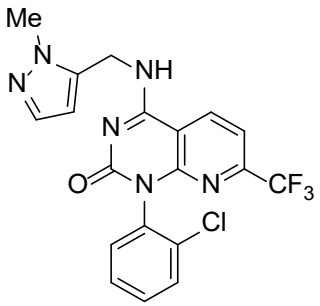
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79-8,78 (m, 3H), 8,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 0,95 – 0,92 (m, 2H), 0,66 – 0,63 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 294,4.

1-(2-Clorofenil)-4-(((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1-metil-1H-imidazol-4-il)metanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



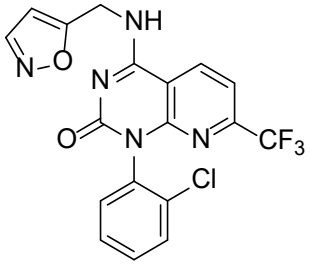
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (t, J = 5 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,62 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 3H), 7,1 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 435,27.

1-(2-Clorofenil)-4-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



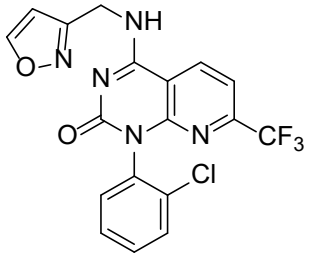
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) : δ 9,43 (t, J = 5 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,87-4,74 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$: 435,27.

1-(2-Clorofenil)-4-((isoxazol-5-ilmetil)amino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-5-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



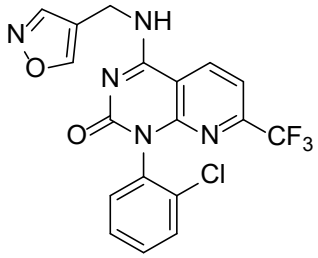
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 3H), 6,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,01 – 4,89 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 422,2.

1-(2-Clorofenil)-4-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-3-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



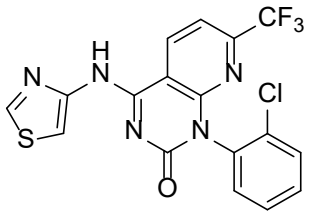
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,91 – 8,88 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 3H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,93 – 4,81 (m, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 422,3.

1-(2-Clorofenil)-4-((isoxazol-4-ilmetil)amino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-4-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



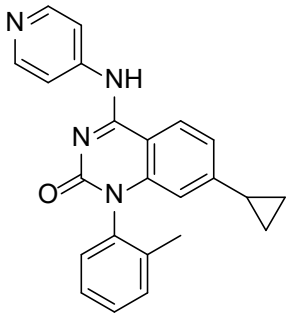
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 4,65 (dd, J = 40,0, 15,0 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 422,3.

1-(2-Clorofenil)-4-(tiazol-4-ilamino)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando isoxazol-3-ilmetanamina y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



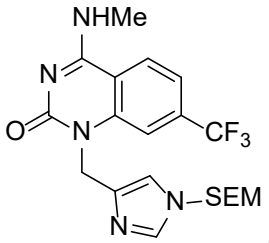
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,8 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62–7,60 (m, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 424,2.

7-Ciclopropil-4-(piridin-4-ilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando piridin-4-amina y 7-ciclopropil-1-(o-tolil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona.



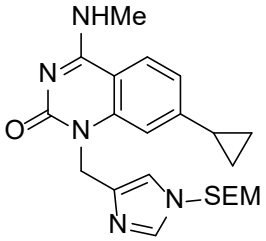
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,52 (d, J=6,5 Hz, 2H), 8,38 (d, 8,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, 4,5 Hz, 1,5 Hz, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,23 (dd, 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,86 – 1,82 (m, 1H), 0,98 – 0,96 (m, 2H), 0,64 – 0,63 (m, 2 H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 369,39.

4-(Metilamino)-7-(trifluorometil)-1-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 4-cloro-7-(trifluorometil)-1-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolin-2(1H)-ona.

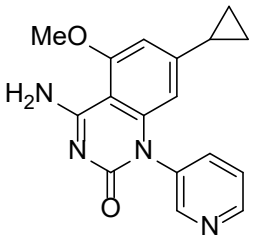


m/z $[M+H]^+$ 454,38.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-ciclopropil-4-hidroxi-1-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolin-2(1H)-ona.

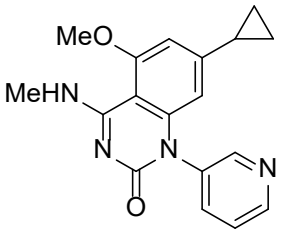


4-Amino-7-ciclopropil-5-metoxi-1-(piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (2 M en THF) y 4-cloro-1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona.



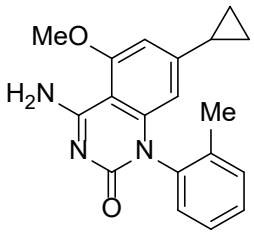
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 309,36.

7-Ciclopropil-5-metoxi-4-(metilamino)-1-(piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 4-cloro-1-(2-cloropiridin-3-il)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona.



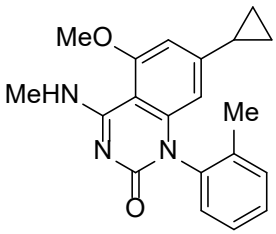
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68-8,67 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 6,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,81-1,78 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,62-0,61 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 323,36.

4-Amino-7-ciclopropil-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (2 M en THF) y 4-cloro-7-ciclopropil-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona.



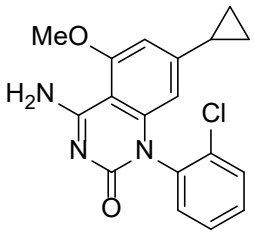
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,76-1,71 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 2H), 0,57-0,56 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 322,36.

7-Ciclopropil-5-metoxi-4-(metilamino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 4-cloro-7-ciclopropil-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona.



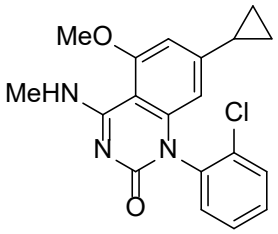
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,98 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,57-0,54 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 336,44.

4-Amino-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (2 M en THF) y 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-hidroxi-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona.



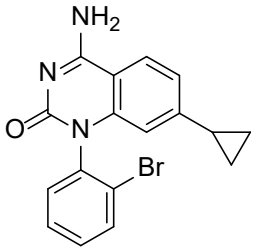
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,0 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 6,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,80-1,75 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,64-0,63 (m, 1H). *m*/*z* [M+H] $^+$ 342,31.

1-(2-Clorofenil)-7-ciclopropil-5-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-hidroxi-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona.



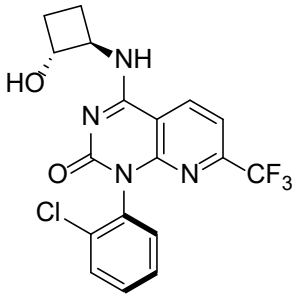
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,45 (d, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,41 – 7,39 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,57 (d, J = 1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,78-1,74 (m, 1H), 0,92-0,90 (m, 2H), 0,59 (m, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 356,35.

4-Amino-1-(2-Bromofenil)-7-ciclopropilquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (2 M en THF) y 1-(2-Bromofenil)-7-ciclopropil-4-hidroxiquinazolin-2(1H)-ona.



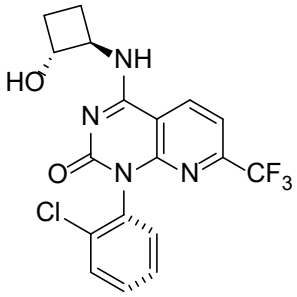
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,01 – 7,99 (m, 2H), 7,89 – 7,85 (m, 2H), 7,60 – 7,58 (m, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,82 – 1,78 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 2H), 0,62 – 0,57 (m, 2H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 356,1.

1-(2-Clorofenil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (20% MeOH, Chiralpak IC, pico 1).



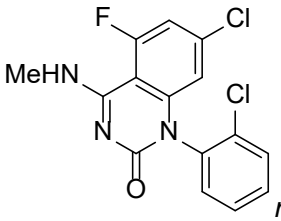
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,72 – 7,71 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 4,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 17,0, 8,5 Hz, 2H), 1,56 – 1,42 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 411,3.

1-(2-Clorofenil)-4-(((trans)-2-hidroxiciclobutil)amino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó un único enantiómero/atropisómero de estereoquímica desconocida utilizando trans-2-aminociclobutan-1-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (20% MeOH, Chiralpak IC, pico 2).



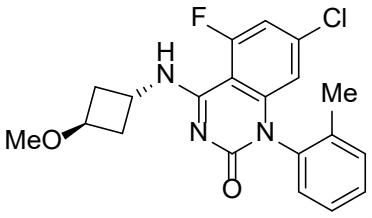
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,72 – 7,71 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 4,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 17,0, 8,5 Hz, 2H), 1,56 – 1,42 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 411,3.

7-Cloro-1-(2-clorofenil)-5-fluoro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 4,7-dicloro-1-(2-clorofenil)-5-fluoroquinazolin-2(1H)-ona.



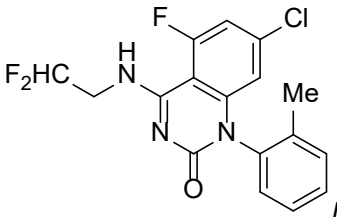
m/z $[M+H]^+$ 338,2.

7-Cloro-5-fluoro-4-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando (trans)-3-metoxiciclobutan-1-amina y 7-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona.



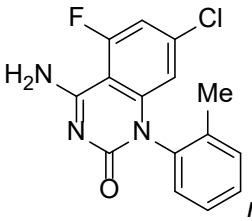
m/*z* [M+H]+ 388,29.

7-Cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-5-fluoro-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 2,2-difluoroetan-1-amina y 7-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona.



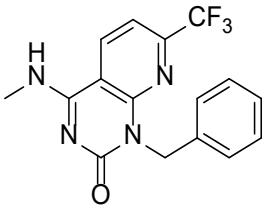
m/*z* [M+H]$^+$ 368,29.

4-Amino-7-cloro-5-fluoro-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando amoníaco (0,4 M en THF) y 7-cloro-5-fluoro-4-hidroxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona.



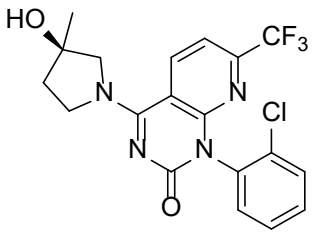
m/z [M+H]$^+$ 304,29.

1-Bencil-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 1-bencil-4-hidroxi-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.



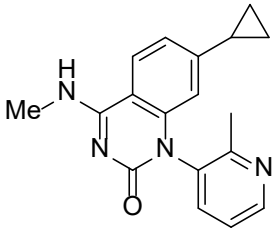
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,22 – 7,19 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3H). *m*/*z* [M+H]$^+$ 335,3.

1-(2-Clorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona a un único enantiómero de estereoquímica desconocida se preparó utilizando 3-metilpirrolidin-3-ol y 1-(2-clorofenil)-7-(1,1-difluoroetil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Purificación mediante SFC (25% MeOH, Chiralpak IC, pico 1).



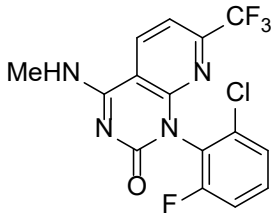
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 – 8,76 (m, 1H), 7,64 – 7,63 (m, 2H), 7,48 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,30 – 3,64 (m, 4H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,40 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 425,1.

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-Ciclopropil-4-hidroxi-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona.



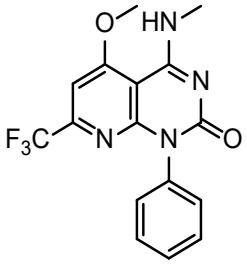
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 – 8,57 (dd, J = 4,5,1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,65 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,43 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 6,83 – 6,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,97 (d, J =4,5 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,85 – 1,80 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 2H), 0,64 – 0,59 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 307,22.

1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido [2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 4-cloro-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 3,04 (d, J = 4,5 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 373,2.

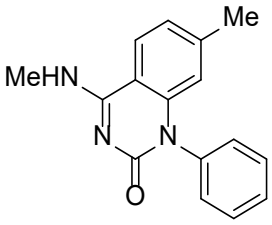
5-Metoxi-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil) pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona se preparó utilizando 5-metoxi-1-fenil-7-(trifluorometil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,03 (d, J = 5,0 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 351,3.

Ejemplo 3

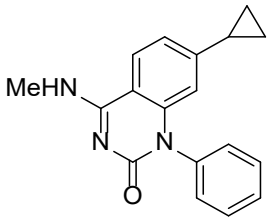
Síntesis de 7-metil-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona



Un recipiente se cargó con 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona (1 eq.), ácido metilborónico (3 eq.) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (0,1 eq.). Una mezcla 1:1 de tolueno:t-butanol (0,1 M) se agregó seguido de carbonato de potasio acuoso (2 M, 4 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (20-40% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 266,1

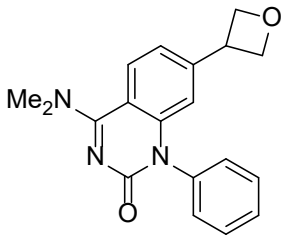
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

7-Ciclopropil-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por ácido ciclopropilborónico el ácido metilborónico



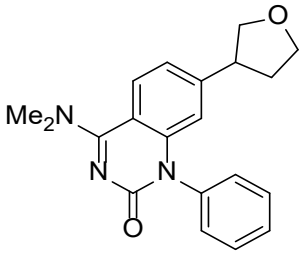
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,58 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 292,2

4-(Dimetilamino)-7-(oxetan-3-il)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por trifluoro(oxetan-3-il) borato de potasio el ácido metilborónico y por 7-bromo-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona la 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona.



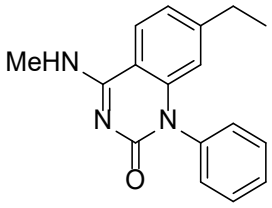
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 6,30 (dt, *J* = 15,4, 4,8 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 6H). *m/z* $[M+H]^+$ 322,0

4-(Dimetilamino)-1-fenil-7-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por tetrahidrofuran-3-trifluoroborato de potasio el ácido metilborónico y por 7-bromo-4-(dimetilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona la 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona.



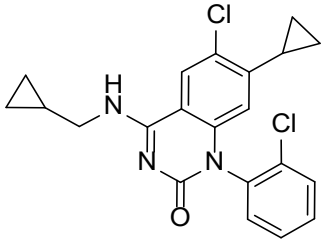
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,49 (q, *J* = 7,1, 6,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,22 (dt, *J* = 15,6, 6,9 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 6H), 2,44 (q, *J* = 6,6, 6,1 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 336,0

7-Etil-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona se preparó reemplazando por ácido etil borónico el ácido metilborónico.



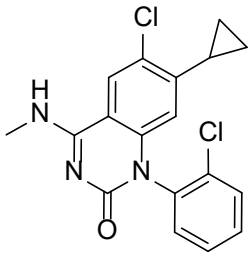
^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,54 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 280,1.

6-Cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [reemplazando por] ácido ciclopropilborónico el ácido metilborónico y por 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona la 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona.



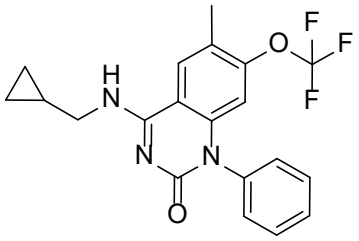
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,41 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,12 (br s, 1H), 1,19 (s, 1H), 0,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 0,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,40 – 0,21 (m, 4H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 400,1

6-Cloro-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ácido ciclopropilborónico y 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona.



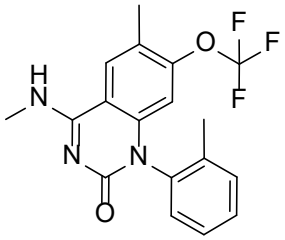
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 0,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,28 (s, 2H).*m*/*z* $[M+H]^+$ 360,0.

4-((Ciclopropilmetil)amino)-6-metil-1-fenil-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-fenil-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona.



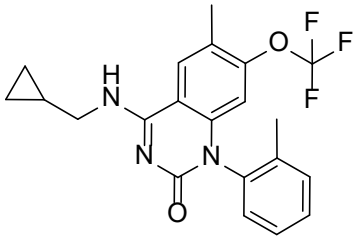
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,15 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,39 (br s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 390,1.

6-Metil-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-4-(metilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona.



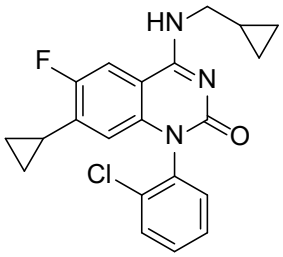
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,04 (s, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 364,1.

4-((Ciclopropilmetil)amino)-6-metil-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 6-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona.



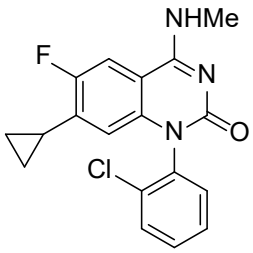
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,18 (s, 1H), 7,59 – 7,39 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,52 (appar t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,31 (s, 1H), 0,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,39 (br s, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 404,1

1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-fluoroquinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando ácido ciclopropilborónico y 7-bromo-1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-fluoroquinazolin-2(1H)-ona.



m/*z* $[M+H]^+$ 384,0.

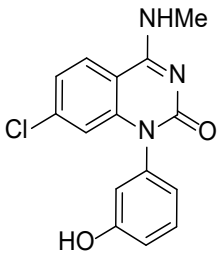
1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-6-fluoro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] ácido ciclopropilborónico y utilizando 7-bromo-1-(2-clorofenil)-6-fluoro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona.



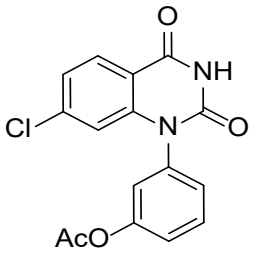
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 344,0.

Ejemplo 4

Síntesis de 7-cloro-1-(3-hidroxifenil)-4-(metilamino)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona



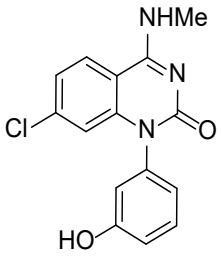
Paso 1: acetato de 3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)fenilo



Un recipiente se cargó con 7-cloro-1-(3-hidroxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1,0 eq.) y Piridina (0,6 M). al recipiente de reacción se agregó anhídrido acético (1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 60 minutos. La reacción se concentró bajo vacío, y la mezcla de reacción cruda se purificó mediante [cromatografía] de fase normal (0-20% MeOH/DCM) para dar el compuesto al que hace referencia el título. *m*/*z* $[M+H]^+$ 331,1

acetato de 3-(7-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)fenilo se covirtió a acetato de 3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenilo siguiendo el procedimiento que se describe en los Ejemplos 1 y 2.

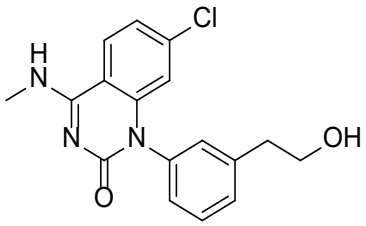
Paso 2: 7-cloro-1-(3-hidroxifenil)-4-(metilamino)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona



Un recipiente se cargó con el [producto] crudo de acetato de 3-(7-cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenilo (1,0 eq.) THF:MeOH (relación 3:2, 0,6 M) se agregó seguido del agregado de solución acuosa de LiOH 2N (10 eq.). El recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró bajo vacío, y la mezcla de reacción cruda se purificó mediante [cromatografía] de fase inversa (20-55% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,2 (bs, 1H), 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,97 (d, J = 4,2 Hz, 4H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 302,1.

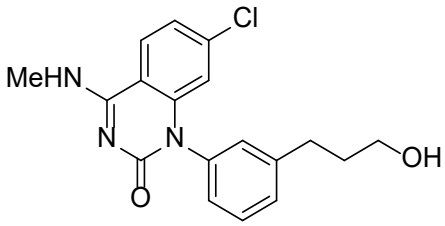
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, los siguientes compuestos se prepararon [utilizando] 7-cloro-1-(3-hidroxifenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y metilamina en la forma requerida:

7-Cloro-1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando acetato de 3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)fenetilo



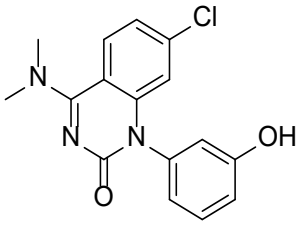
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,81 (t, J = 6,9 Hz, 2H).. *m*/*z* $[M+H]^+$ 330,1

7-Cloro-1-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-4-(metilamino)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando acetato de 3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)fenpropilo



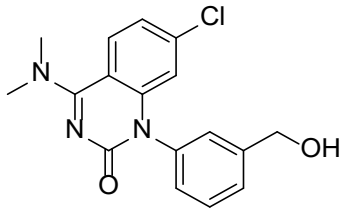
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,49 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,98 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,70 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,76 (p, J = 6,9 Hz, 3H).11,81 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 344,1

4-(dimetilamino)-7-cloro-1-(3-hidroxifenil)hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando acetato de 3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)fenilo y dimetilamina



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 7H). *m/z* $[M+H]^+$ 316,1

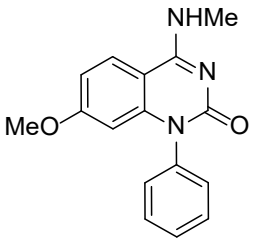
4-(dimetilamino)-7-cloro-1-[3-(hidroximetil)fenil]hidroquinazolin-2-ona se preparó utilizando acetato de 3-(7-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)fenmetilo y dimetilamina



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,31 (s, 11H). *m/z* $[M+H]^+$ 330,0

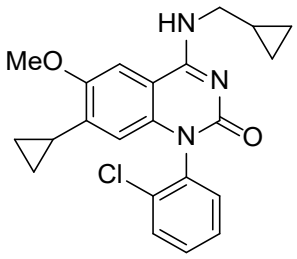
Ejemplo 5

Síntesis de 7-metoxi-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona



A un recipiente cargado con 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona (1 eq.) y yoduro de cobre (2 eq.). DMF (0,1 M) se agregó metóxido de sodio (10 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10-30% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,20 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 282,1

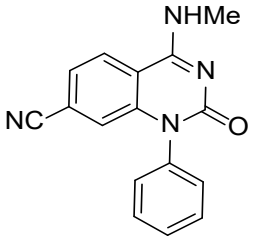
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, **1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-metoxiquinazolin-2(1H)-ona** se preparó utilizando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (dd, *J* = 12,8, 6,9 Hz, 2H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,26 – 1,19 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 0,32 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,27 – 0,20 (m, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 396,2.

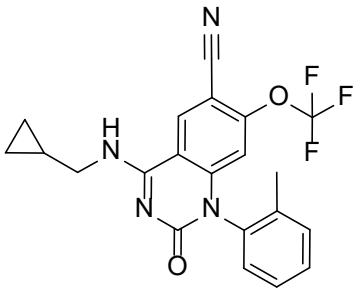
Ejemplo 6

Síntesis de 4-(metilamino)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidroquinazolina-7-carbonitrilo



Un recipiente se cargó con 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona (1 eq.), tetrakis(trifenilfosfine)paladio (0,1 eq.) y cianuro de cinc (0,5 eq.). DMF (0,1 M) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. Una cantidad adicional de cianuro de cinc (0,5 eq.) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante otras 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10-30% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,15 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 277,0

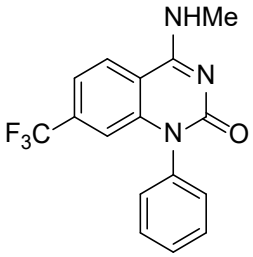
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, **4-((ciclopropilmetil)amino)-2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)-1,2-dihidroquinazolina-6-carbonitrilo** se preparó utilizando 6-Bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometoxi)quinazolin-2(1H)-ona.



^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 7,58 – 7,40 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,29 (br s, 1H), 0,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,40 (br s, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 415,1.

Ejemplo 7

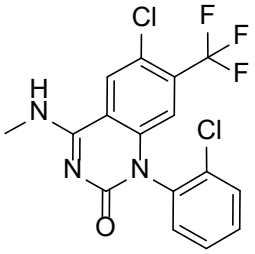
Síntesis de 4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona



Un recipiente se cargó con 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona (1 eq.), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2 eq.). Yoduro de cobre (2 eq.). DMF (0,1 M) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. Una cantidad adicional de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2 eq.) y yoduro de cobre (2 eq.) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante otras 24 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10-30% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,27 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 320,0

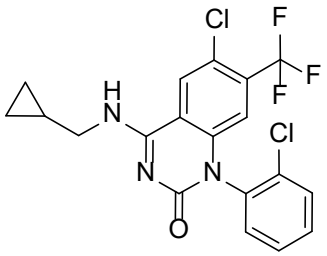
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos [utilizando] 7-bromo-4-(metilamino)-1-fenilquinazolin-2(1H)-ona en la forma requerida:

6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,99 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 3,02 (s, 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 388,0

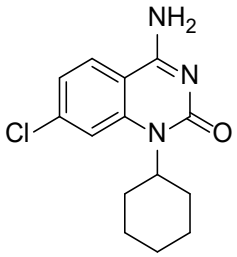
6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-bromo-6-cloro-1-(2-clorofenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2(1H)-ona.



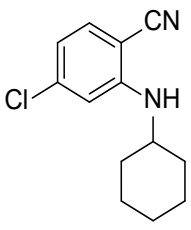
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (br, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,59 (br, 3H), 6,53 (s, 1H), 3,43 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,21 (br s, 1H), 0,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 0,33 (br s, 2H).*m*/*z* $[M+H]^+$ 428,0

Ejemplo 8

Síntesis de 4-amino-7-cloro-1-ciclohexilquinazolin-2(1H)-ona

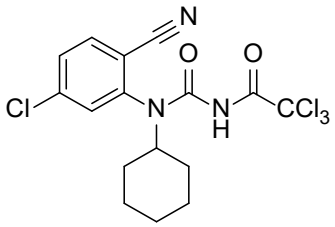


Paso 1: Síntesis de 4-cloro-2-(ciclohexilamino)benzonitrilo



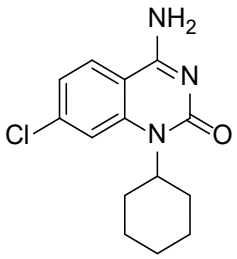
Un recipiente apto para microondas se cargó bajo nitrógeno con 2-bromo-4-clorobenzonitrilo (1,0 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0,05 eq.), DPPF (0,1 eq.), ciclohexilamina (2,8 eq.) y tolueno (0,4 M). El recipiente de reacción se selló, se purgó con nitrógeno durante 10 min y se sometió a irradiación de microondas durante 30 minutos a 120 °C. El recipiente de reacción se diluyó con 15 mL EtOAc y 5 mL de agua. Las capas se extrajeron dos veces con acetato de etilo (2 X 5 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, y la mezcla de [producto] crudo se purificó mediante [cromatografía] de fase normal (0-70% EtOAc/Hex). *m*/*z* $[M+H]^+$ 235,1

Paso 2: Síntesis de 2,2,2-tricloro-N-((5-cloro-2-cianofenil)(ciclohexil)carbamoil)-acetamida



Un recipiente se cargó bajo nitrógeno con 4-cloro-2-(ciclohexilamino)benzonitrilo (1,0 eq.) y DCM seco (0,2 M). El recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C y isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (1,0 eq.) se agregó. El recipiente de reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y agua 3 mL se agregó. Las capas se extrajeron dos veces con DCM (2 X 5 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron, y el [producto] crudo se utilizó sin purificación. *m*/*z* $[M+H]^+$ 422,0

Paso 3: Síntesis de 4-amino-7-cloro-1-ciclohexilquinazolin-2(1H)-ona

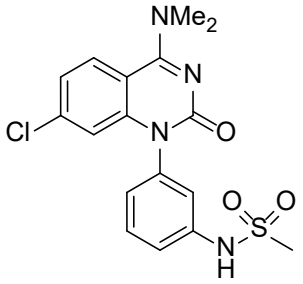


Un recipiente a -10 °C se cargó bajo nitrógeno con 2,2,2-tricloro-N-((5-cloro-2-cianofenil)(ciclohexil)carbamoil)acetamida (1,0 eq.) seguido de 7N NH_3 en metanol (20,0 eq.). El recipiente de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y directamente se purificó mediante [cromatografía] de fase inversa (20-45% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,63 – 2,44 (m,

2H), 1,88 (d, J = 13,7 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 1,51 (dt, J = 17,0, 11,5 Hz, 2H), 1,30 (q, J = 13,3, 12,7 Hz, 1H). *m/z* $[M+H]^+$ 278,1

Ejemplo 9

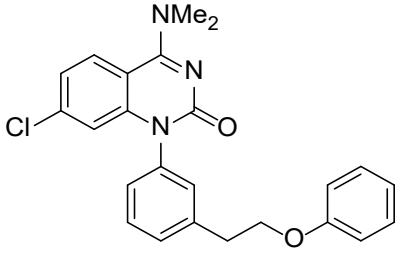
Síntesis de N-(3-(7-cloro-4-(dimetilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)-metansulfonamida



Un recipiente se cargó con 1-(3-bromofenil)-7-cloro-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona (1 eq.), tBuXPhosPd(alil)OTf (Johnson Matthey C4277, 0,1 eq.), metansulfonamida (1,6 eq.), carbonato de potasio (2,2 eq.) y acetonitrilo (0,075 M) . El recipiente se enjuagó con nitrógeno, y luego se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (15-100% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,30 (s, 6H), 3,06 (s, 3H). m*/z* $[M+H]^+$ 393,0.

Ejemplo 10

Síntesis de 7-cloro-4-(dimetilamino)-1-(3-(2-fenoxietil)fenil)quinazolin-2(1H)-ona

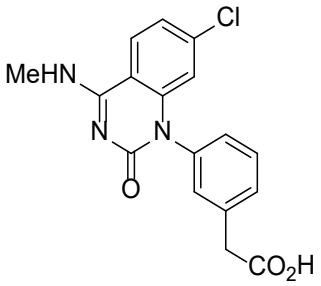


Un recipiente se cargó con 1-(3-bromofenil)-7-cloro-4-(dimetilamino)quinazolin-2(1H)-ona (75 mg, 0,178 mmol), precatalizador AmPhos Pd(crotil)Cl (Johnson Mathey, Pd-161, 0,1 eq.), (2-feniloxi)etiltrifluoroborato de potasio (1,2 eq.), carbonato de potasio (3 eq.) y tolueno/agua (5:1 0,1 M). El recipiente se enjuagó con nitrógeno y luego se calentó a 100 °C durante 1,3 hr. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (20- 80% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%)

para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,42 (m, 2H), 7,23 (p, *J* = 8,6, 8,2 Hz, 4H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,11 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H). *m/z* $[M+H]^+$ 420,0

Ejemplo 11

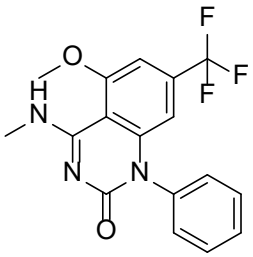
Síntesis de ácido 2-(3-(7-Cloro-4-(metilamino)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)fenil)acetico



A una solución agitada de yodo (0,1 eq.) en acetonitrilo (0,3 M) y agua (0,15 M) se agregó 7-cloro-4-(metilamino)-1-(3-vinilfenil)quinazolin-2(1H)-ona (1 eq.). Después de 5 min, Oxone® (2 eq.) se agregó en trozos y la resultante mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con agua, [con] salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Las capas orgánicas secadas se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo, el cual se purificó mediante Prep-HPLC (MeCN/H_2O 60-100%, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título en la forma de un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 4,5 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,25 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 7,15–7,11 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 4,5 3H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 344,30.

Ejemplo 12

Síntesis de 5-metoxi-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona

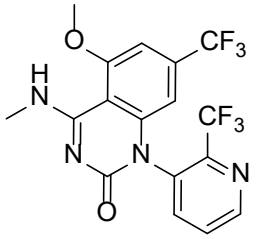


A un recipiente de 20 mL bajo nitrógeno se agregó 5-fluoro-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona (1,0 eq.), MeOH (0,6 M) y MeONa (5,4 N en MeOH,

10 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a 45 °C. El recipiente de reacción se acidificó mediante el agregado de AcOH. La solución de [producto] crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20-60% MeCN/agua, con ácido fórmico al 0,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (bs, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,02 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 350,1.

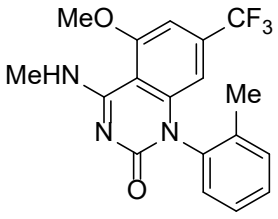
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, los siguientes compuesto(s) se prepararon [utilizando] 5-fluoro-4-(metilamino)-1-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona en la forma requerida:

5-metoxi-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 4-cloro-5-fluoro-7-(trifluorometil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona.



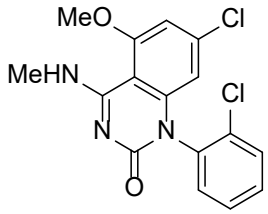
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,57 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H).

5-Metoxi-4-(metil amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 5-cloro-4-(metil amino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona.



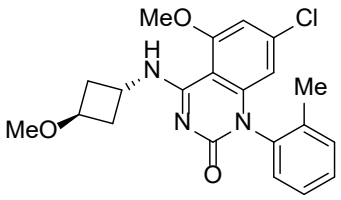
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8,67-8,66 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,1 (s, 3H), 3,02 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 364,19.

7-Cloro-1-(2-clorofenil)-5-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-cloro-1-(2-clorofenil)-5-fluoro-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona.



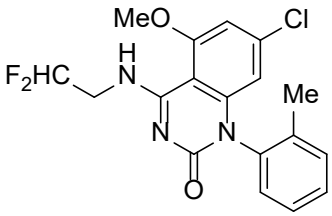
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,73 – 7,72 (m, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,46 (m, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,00 (d, J = 4,5 Hz, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 350,2.

7-Cloro-5-metoxi4-((trans-3-metoxiciclobutil)amino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-Cloro-5-fluoro-4-((trans-3-metoxiciclobutil)amino)-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona.



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,78 (d, J= 2,0 Hz, H), 4,70 – 4,63 (m, 1H), 4,07(s, 3H), 4,04 – 4,02 (m, 1H), 3,19 (m, 3H), 2,37 – 2,33 (m,4H), 1,93 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 400,33.

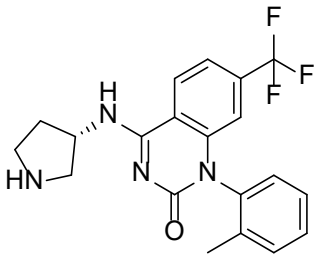
7-Cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-5-metoxi-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó utilizando 7-Cloro-4-((2,2-difluoroetil)amino)-5-fluoro-1-(o-tolil)quinazolin-2(1H)ona.



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 7,5,1,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,43 – 6,18 (m, 1H), 5,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 1,94 (s, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 380,35.

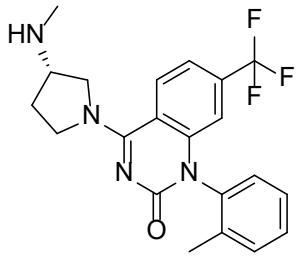
Ejemplo 13

Síntesis de (S)-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona



A un recipiente de 20 mL se agregó (S)-3-((2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,0 eq.), MeCN (0,6 M) y HCl (4N en dioxano, 25 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos 45 °C. El recipiente de reacción se concentró utilizando el genevac. El [producto] crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (10-40% ACN/agua, con ácido fórmico al 0,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,87 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,38 (m, 3H) 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 3,80-2,94 (m, 4H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,95 (s, 3H). m/z $[M+H]^+$ 389,15.

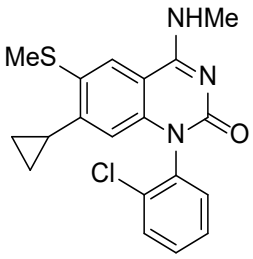
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, **(S)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona** se preparó utilizando ter-butilo (S)-metil(1-(2-oxo-1-(o-tolil)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamate.



^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 3H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,94 (s, 3H). m/z $[M+H]^+$ 403,1

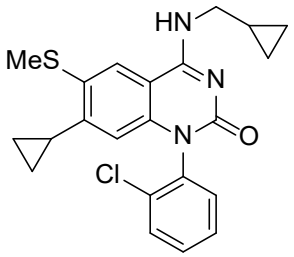
Ejemplo 14

Síntesis de 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)-6-(metiltio)quinazolin-2(1H)-ona



To una solución de 6-bromo-1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona (1 eq..) en sulfóxido de dimetilo (0,05 M) se agregó yoduro de cobre (I) (2 eq..) y dimetil amina en THF (2 M, 4 eq..). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h y luego se enfrió. La mezcla de reacción cruda se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (20-60% MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto al que hace referencia el título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 – 8,62 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,02 – 2,97 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,24 (d, J = 4,9 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 372,0.

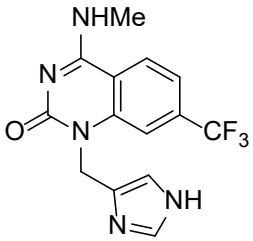
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, **1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(metiltio)quinazolin-2(1H)-ona** se preparó utilizando 1-(2-clorofenil)-7-ciclopropil-4-((ciclopropilmetil)amino)-6-(metiltio)quinazolin-2(1H)-ona.



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 – 8,73 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,43 (dt, J = 12,0, 5,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,23 (dt, J = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,50 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,35 – 0,29 (m, 2H), 0,23 (d, J = 4,6 Hz, 2H). m/z $[M+H]^+$ 412,0.

Ejemplo 15

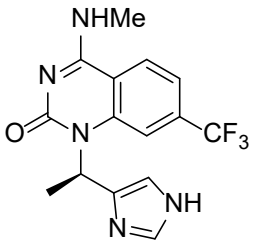
1-((1H-imidazol-4-il)metil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona



Un recipiente se cargó con 4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-((1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolin-2(1H)-ona (1,0 eq.) y DCM (0,5 M). TFA (6 eq.) se agregó a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó para permitir que se entibie hasta la temperatura ambiente durante 16 h. La purificación mediante HPLC preparativa dio el producto al que hace referencia el título en la forma de una mezcla de enantiómeros. Purificación mediante SFC (30% MeOH, Lux Cellulose-2, pico 1) ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,97-2,94 (m, 3H). *m/z* $[M+H]^+$ 324,35.

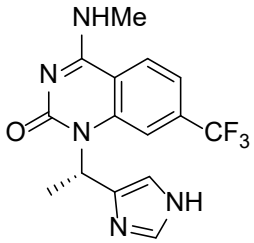
Procediendo en forma análoga a lo descrito más arriba, se prepararon los siguientes compuestos:

(R)-1-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etil)quinazolin-2(1H)-ona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, Lux Cellulose-2, pico 1).



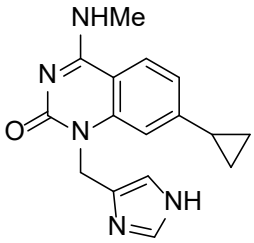
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,58-8,57 (m, 1 H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,50 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 8,5 Hz, 3 H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). *m/z* [M+H] 338,3.

(S)-1-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 4-(metilamino)-7-(trifluorometil)-1-(1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)etil)quinazolin-2(1H)-ona. Purificación mediante SFC (30% MeOH, Lux Cellulose-2, pico 2).



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,58-8,57 (m, 1 H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,50 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 8,5 Hz, 3 H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3 H). *m/z* [M+H] 338,3.

1-((1H-imidazol-4-il)metil)-7-ciclopropil-4-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona se preparó [utilizando] 7-ciclopropil-4-(metilamino)-1-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)metil)quinazolin-2(1H)-ona .



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18-8,20 (m, 1 H), 7,84 (d, *J* =8,5 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,25 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 6,85-6,81 (m, 2 H), 5,14 (s, 1 H), 2,91 (d, *J* = 4,5 Hz, 3 H), 1,94-1,92 (m, 1 H), 1,04-1,00 (m, 2 H), 0,98-0,97 (m, 2 H). *m*/*z* $[M+H]^+$ 294,4.

Ejemplo 1

Ensayos bioquímicos

La capacidad de inhibir la enzima MAT2A del compuesto de la presente divulgación se determinó usando el ensayo de Verde Malaquita o el ensayo del Sensor de Fosfato Fluorescente, los cuales se describen a continuación.

A. Ensayo de Verde Malaquita

Materiales:

Enzima: MAT2A

hMAT2A: 50 nM, Cepter, 10 mg/mL (234 µM), aminoácidos 1-395

Sustratos: 500 µM cada uno

Tiempo de reacción: 1 hora.

Sustrato L-metionina: Catálogo Alfa Aesar # J61904

Sustrato ATP: Catálogo Alfa Aesar # J60336

Reactivo de detección de Verde Malaquita: Catálogo Millipore Sigma # MAK307-1KT

Tampón de ensayo: Tris 50 mM, pH 7,5 / KCl 50 mM / MgCl2 10 mM / Brij-35 al 0,01% / DTT 1 mM / BGG 0,1%

Temperatura: 23 ℃

Volumen total: 20 µL

Controles:

Control de inhibición 0%: DMSO

Control de inhibición 100%: sin enzima

Procedimiento:

Se transfirieron 5 µl de los compuestos a ensayar en una concentración final 3x en DMSO o 5 µl de DMSO a los pocillos correspondientes de una placa de microtitulación y la placa se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto. Se transfirieron 5 µl de la enzima MAT2A de concentración final 3x en tampón de ensayo o 5 µl de tampón de ensayo a los pocillos correspondientes y la placa se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se transfirieron 5 µl de la mezcla de sustrato L-metionina y ATP 3x en tampón de ensayo a todos los pocillos de prueba. La placa se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y luego se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 5 µl de reactivo de detección de Verde Malaquita a todos los pocillos de prueba y la placa se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto. Luego se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leyó la absorbancia de la placa a 620 nm en un lector de placas (por ejemplo, Infinite M1000).

El control con alta absorbancia (DMSO) representa la ausencia de inhibición de la reacción enzimática mientras que el control de baja absorbancia (sin enzima) representa la inhibición total de la reacción enzimática.

La IC_{50} de un número representativo de los compuestos de la Tabla 1 anterior se describe en la Tabla 3 a continuación:

(+) IC_{50}= 10 µM-1 µM; (++) IC_{50}= 1 µM-500 nM; (+++) IC_{50}= 500 nM-200 nM; (++++) IC_{50}< 200 nM; (+++++) < 10 nm

Tabla 3

Cto. No. (Tabla 1)	IC_{50} μM	Cto. No. (Tabla 1)	IC_{50} μM	Cto. No. (Tabla 1)	IC_{50} μM
2	++++	36	++++	70	++++
3	++++	37	++++	73	++++
4	+++	38	++++	74	++++
5	++++	39	++++	75	++++
6	++++	42	+++	76	++++
7	++++	43	+	77	++++
8	+	44	++++	80	++++
10	+++	45	++++	81	++++
11	++++	46	++++	82	++++
12	+++	47	++++		
14	++++	48	++++		
15	++++	49	++++		
17	++++	50	++++		
18	++++	51	++++		
21	+++	52	++++		
22	+++	54	++++		
23	+++	55	++++		
24	++++	56	++++		
25	++++	57	++++		
26	++++	59	++++		
27	+	60	++++		
28	+++	61	++++		
29	+	62	+++		
31	++	63	+		
32	+++	64	+		

Cto. No. (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto. No. (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto. No. (Tabla 1)	IC_{50} µM
34	++++	66	++++		
35	++++	67	++++		

B. Ensayo del Sensor de Fosfato Fluorescente

La enzima MAT2A se incuba con un compuesto de prueba en DMSO o con DMSO y sus sustratos (L-metionina y ATP) en una placa de microtitulación. La reacción enzimática se detiene con el agregado de la mezcla de trabajo de sensor de fosfato. Se mide la fluorescencia a 450 nm.

El control de alta fluorescencia (DMSO con enzima y sus sustratos) representa la ausencia de inhibición de la actividad enzimática, mientras que el control de baja fluorescencia (DMSO con sustratos de MAT2A y sin enzima) representa la inhibición total de la actividad enzimática.

Materiales:

MAT2A humano: Cepter, aminoácidos 1-395

Tris, pH 7.5: Catálogo Invitrogen # 15567-027

KCl: Catálogo Ambion # AM9640G

MgCl2: Catálogo Ambion # AM9530G

Brij-35: Catálogo Sigma B4184-10ML

TDT: Catálogo Goldbio # DTT100

BGG: Catálogo Sigma # G5009-25G

PNP: Catálogo Novus Biologicals # NBP1-50872

7-MEG: Catálogo Cayman Chemical # 15988

L-metionina: Catálogo Alfa Aesar # J61904

ATP: Catálogo Alfa Aesar # J60336

Sensor de fosfato: Catálogo Thermo Fisher # PV4407

EDTA: Catálogo Life Tech # 15575-038

Placa de ensayo: placa de polipropileno negro de 384 pocillos: Catálogo Thomas Scientific # 1149Q35

Condiciones finales del ensayo:

Tampón de ensayo: Tris 50 mM, pH 7,5 / KCl 50 mM / MgCl2 10 mM / Brij-35 al 0,01% / DTT 1 mM / BGG 0,1% / PNP 40 nM / 7-MEG 6 µM

MAT2A: 10 nM para Cepter clon ID 329, lote 00023-123 antes del agregado de la mezcla de trabajo de sensor de fosfato

5 nM para Cepter clon ID 334, lote 00023-148 antes del agregado de la mezcla de trabajo de sensor de fosfato

L-metionina: 500 µM antes del agregado de la mezcla de trabajo de sensor de fosfato

ATP: 500 µM antes del agregado de la mezcla de trabajo de sensor de fosfato

Procedimiento:

Para el ensayo se prepararon una mezcla de L-metionina 1 mM/ATP 1 mM (concentración final 2X pre definida) en tampón de ensayo; MAT2A (concentración final 2X pre definida) en tampón de ensayo y la mezcla de trabajo de sensor de fosfato (1,5 µM sensor de fosfato/30 mM EDTA3X en tampón de ensayo). Se agregaron los compuestos de prueba o DMSO a los pocillos correspondientes de la placa usando el dispensador digital D300e. Se agregaron 5 µl/pocillo de tampón de ensayo a los pocillos correspondientes al control negativo y se agregaron 5 µl/pocillo de MAT2A a todos los pocillos excepto los correspondientes al control negativo. Después de incubar la placa a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregaron a todos los pocillos 5 µl/ pocillo de la mezcla de L-metionina 1 mM/ATP 1 mM. La placa se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto y luego se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 5 µl de la mezcla de trabajo de sensor de fosfato a todos los pocillos y la placa se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto. Se leyó la fluorescencia de la placa a 450 nm después de la excitación a 430 nm.

Análisis de los datos:

El porcentaje de inhibición se calculó en el Sistema de Información Química y Biológica (CBIS), (ChemInnovation Software Inc.). Las curvas se ajustaron mediante CBIS como % de inhibición versus log [concentración de compuesto] usando un modelo de inhibición de 4 parámetros.

Ajuste = (A + ((B-A) / (1 + ((C / x) ^ D))))

Res = (ajuste y)

La IC_{50} de un número representativo de los compuestos de la anterior Tabla 1 se describe en la Tabla 4 a continuación:

(+) IC_{50}= 10 μM-1 μM; (++) IC_{50}= 1 μM-500 nM; (+++) IC_{50}= 500 nM-200 nM; (++++) IC_{50}< 200 nM

Tabla 4

Cto No (Tabla 1)	IC_{50} μM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} μM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} μM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} μM
85	>10	196	++++	304	++++	412	++++
86	+++	197	++++	305	>10	413	++++
87	++++	188	++	306	++++	414	++++
88	++++	199	++++	307	++++	415	++++
80	++++	200	+	308	++++	416	++++
90	+++	201	++++	309	+	417	++++
91	++++	202	>10	310	++++	418	++++
92	+++	203	+++	311	>10	419	++++
93	>10	204	++++	312	++++	420	++++
94	++	205	++++	313	++	421	++++
94	+	206	>10	314	++++	422	++++
96	++++	207	++++	315	++++	423	++++
97	++++	208	>10	316	+++	424	++++
98	++++	209	>10	317	++++	425	++++
99	++++	210	>10	318	++++	426	++++
100	++++	211	++	319	++++	427 a 776	++++
101	++++	212	>10	320	++++		
102	++++	213	+	321	++++		

Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM
103	++++	214	++++	322	++++		
104	>10	215	>10	323	++++		
105	+++	216	++++	324	++++		
106	+	217	+++	325	++++		
107	++++	218	++++	326	++++		
108	>10	219	+++	327	++++		
109	++++	220	+	328	++++		
110	++++	221	+	329	++++		
112	>10	222	++++	330	>10		
113	>10	223	++++	331	++++		
114	++++	224	>10	332	>10		
115	++++	225	++++	333	++++		
116	>10	226	++++	334	++++		
117	+	227	++++	335	++++		
118	++++	228	>10	336	++++		
119	++++	229	>10	337	++++		
120	+	230	++++	338	++++		
121	+++	231	+	339	++++		
122	++++	232	++++	340	+++		
123	+++	233	++++	341	++++		
124	++	234	++++	342	>10		
125	++++	235	++++	343	>10		
126	++++	236	>10	344	++++		
127	++++	237	++++	345	++++		
128	++++	238	++++	346	++++		
129	++++	239	++++	347	++++		

Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM
130	++	240	+	348	++++		
132	>10	241	+	349	>10		
133	++++	242	++	350	++++		
134	++++	243	>10	351	++++		
135	++++	244	++++	352	++++		
136	++++	245	++++	353	++++		
137	++++	246	++++	354	>10		
138	++++	247	++++	355	++++		
139	++++	248	++++	356	>10		
140	++++	249	>10	357	+		
141	++++	250	++	358	++++		
142	++++	251	+	359	++++		
143	++++	252	>10	360	>10		
144	+++	253	>10	361	>10		
145	++++	254	++++	362	++++		
146	++++	255	++++	363	++++		
147	++++	256	++++	364	++++		
148	++++	257	++++	365	++++		
149	++++	258	++++	366	++++		
150	++++	259	++++	367	++++		
151	++++	260	++++	368	++++		
152	++++	261	++++	369	++++		
153	++++	262	++++	370	++++		
154	++++	263	++++	371	++++		
155	+++	264	++++	372	++++		
156	+	265	++++	373	++++		

Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM
157	++++	266	+	374	++++		
159	++++	267	+	375	>10		
160	++++	268	++++	376	++++		
161	++++	269	++++	377	++++		
162	++++	270	++++	378	++++		
163	++++	271	++++	379	++++		
164	++++	272	++++	380	++++		
165	++++	uno de 273 y 292 es y el otro de 273 y 292 es	+ ++++	381	++++		
166	+++	274	++++	382	>10		
167	++++	275	++	383	++		
168	++++	276	+	384	++++		
169	++++	277	++++	385	++++		
170	++++	278	++++	386	++++		
171	++++	279	++++	387	+		
172	++++	280	++++	388	++++		
173	++++	281	++++	389	++++		
174	>10	282	++++	390	++++		
175	++++	283	++++	391	++++		
176	++++	284	++++	392	>10		
177	++++	285	++++	393	>10		
178	++++	286	++++	394	++++		
179	++++	287	++++	395	++++		
180	++++	288	>10	396	+++		
181	++++	289	>10	397	++++		

Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM	Cto No (Tabla 1)	IC_{50} µM
182	++++	290	>10	398	++++		
183	++++	291	>10	399	++++		
184	++++			400	++++		
185	++++	293	++++	401	+++		
186	++++	294	++++	402	++		
187	+++	295	++++	403	+		
188	+++	296	++++	404	++++		
189	++++	297	++++	405	++++		
190	+	288	++++	406	+++		
191	>10	299	+++	407	++++		
192	>10	300	++++	408	++		
193	>10	301	++++	409	++++		
194	>10	302	++++	410	++++		
195	>10	303	++++	411	++++		