DERIVADOS DE AMINOQUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DEL PURINORECEPTOR 3 DE P2X ($P2X_3$)

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben el purinoceptor 3 de P2X (en lo sucesivo inhibidores de $P2X_3$); particularmente la invención se refiere a compuestos que son derivados de amino quinazolina, métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y uso terapéutico de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos asociados con mecanismos de receptores $P2X_3$, tal como enfermedades respiratorias incluidas tos, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores P2X son canales iónicos de la superficie celular activados por adenosin-5-trifosfato extracelular (ATP). La familia de receptores de P2X son conjuntos triméricos compuestos por siete subtipos de subunidades distintas (P2X1-7) que se juntan como canales homoméricos y heteroméricos. Todas las subunidades comparten una topología común que contiene terminales intracelulares, dos hélices transmembrana que forman los canales iónicos y un gran dominio extracelular que contiene el sitio de unión a

ATP. Los canales homoméricos $P2X_1$, $P2X_2$, $P2X_3$, $P2X_4$, $P2X_5$, y $P2X_7$ y los canales heteroméricos $P2X_{2/3}$ y $P2X_{1/5}$ se han caracterizado completamente después de la expresión heteróloga. Los receptores P2X están abundantemente distribuidos y se observan respuestas funcionales en neuronas, glía, epitelio, endotelio, hueso, músculo y tejidos hemopoyéticos. En músculos lisos, los receptores P2X responden al ATP liberado de los nervios motores simpáticos (por ejemplo, en la eyaculación). En nervios sensoriales, participan en el inicio de señales aferentes en varias vísceras (por ejemplo, vejiga, intestino) y juegan un papel clave en la detección de estímulos inflamatorios y dañinos para el tejido. Los roles paracrinos para la señalización de ATP a través de receptores P2X son probables en neurohipófisis, glándulas ductadas, epitelios de las vías respiratorias, riñón, hueso y tejidos hemopoyéticos. (RA. North: Molecular Physiology of P2X Receptors; Physiol Rev, Vol 82, Oct 2002). Todos los receptores P2X son canales catiónicos no selectivos permeables a los iones Na+ y Ca+ y son activados por el ATP; sin embargo, la farmacología de los subtipos de receptores varía con respecto a la sensibilidad al ATP y a los antagonistas de moléculas pequeñas. (K Kaczmarek-Hajek et al: Molecular and functional properties of P2X receptors– recent progress and persisting challenges; Purinergic Signalling 8:375-417, 2012).

En humanos, se ha reportado el receptor $P2X_3$ en corazón y médula espinal a nivel de ARNm y en DRG, intestino (neuronas del plexo mientérico), vejiga urinaria (urotelio y suburotelio) y pulpa dental a nivel de proteína (Garcia-Guzman M et al: Molecular characterization and pharmacological properties of the human $P2X_3$ purinoceptor: Brain Res Mol Brain Res.1997;47(1–2):59–66).

El papel neurofisiológico de los receptores $P2X_3$ en la función nerviosa sensorial en las vías respiratorias es similar al de la nocicepción somática mediadora (Undem BJ y Nassenstein C: Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease, Respir Physiol Nerobiol 167: 36-44, 2009). Esta similitud ha impulsado hipótesis con respecto a la participación de los receptores $P2X_3$ en los síntomas de disfunción de las vías respiratorias, incluida la tos e hiperreactividad bronquial (Ford AP: En busca de antagonistas de $P2X_3$: nuevas terapias para el dolor crónico y la sensibilización aferente, señal Purinérgica 8 (supl 1):3-26, 2012; North RA, Jarvis MF P2X Receptors as Drug Targets; Mol Pharmacol, 83:759-769, 2013). Las subunidades $P2X_3$ también están co-localizadas en muchas neuronas, particularmente dentro de DRG, ganglios nodosos, núcleo del tracto solitario y papilas gustativas (Cheung KK, Burnstock G: Localization of $P2X_3$ receptors and coexpression with P2X2 receptors during rat embryonic neurogenesis. J Comp Neurol 443(4):368–3822002)

Se han propuesto antagonistas de $P2X_3$ para el tratamiento del dolor neuropático diabético (Guo J et al: Contributions of purinergic $P2X_3$ receptors within the midbrain periaqueductal gray to diabetes-induced neuropathic pain, J Physiol Sci Jan;65(1):99-104 2015).

Los canales $P2X_3$ y $P2X_{2/3}$ juegan un papel importante en el desarrollo de la hiperalgesia articular de las articulaciones artríticas (Teixeira JM et al: $P2X_3$ and $P2X_{2/3}$ Receptors Play a Crucial Role in Articular Hyperalgesia Development Through Inflammatory Mechanisms in the Knee Joint Experimental Synovitis, Mol Neurobiol Oct;54(8):6174-6186, 2017).

$P2X_3$ también es una diana potencial para el tratamiento terapéutico del dolor de vejiga. También se propuso que fueran dianas analgésicas para tratar el dolor cólico ureteral y para facilitar el paso del cálculo ureteral (Canda AE et al: Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments, Urol Int.78(4):289-98, 2007).

La sobreexpresión de $P2X_3$ está implicada en una pobre supervivencia sin recidiva en pacientes con carcinoma hepatocelular e identifica el $P2X_3$ como un objetivo terapéutico potencial (Maynard JP et al: $P2X_3$ purinergic receptor overexpression is associated with poor recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma patients Oncotarget

Dec 1;6(38):41162-79, 2015).

Se ha sugerido que los antagonistas de $P2X_3$ pueden mejorar la recuperación de la función eréctil (Li CL et al: Effects of intracavernous injection of $P2X_3$ and NK1 receptor antagonists on erectile dysfunction induced by spinal cord transection in rats, Andrologia. Feb;47(1):25-9, 2015).

El ATP mejora la tos provocada por ácido cítrico e histamina en modelos preclínicos, efectos que pueden ser atenuados por antagonistas selectivos de $P2X_3$ (Kamei J y Takahashi Y: Involvement of ionotropic purinergic receptors in the histamine-induced enhancement of the cough reflex sensitivity in guinea pigs, Oct 10;547(1-3):160-4, 2006). En humanos, la administración local de ATP inicia tos y broncoespasmo (Basoglu OK et al: Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs adenosine 5'-monophosphate on dyspnea and airway caliber in healthy nonsmokers and patients with asthma, Chest. Oct;128(4):1905-9, 2005).

La promesa terapéutica de los antagonistas de $P2X_3$ para el tratamiento de la tos crónica fue reconocida por primera vez por Ford y Undem (Ford AP, Undem BJ: The therapeutic promise of ATP antagonism at $P2X_3$ receptors in respiratory and urological disorders, Front Cell Neurosci, Dec 19;7:267, 2013). $P2X_3$ se expresan por los nervios aferentes de las vías respiratorias y median la hipersensibilidad del reflejo de la tos, que se reduce

drásticamente por el antagonista oral de $P2X_3$, AF-219 (Abdulqawi et al: $P2X_3$ receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study, Lancet 385, 1198-205, 2015).

El ATP es un neurotransmisor clave en el sistema del gusto, que actúa en gran medida a través de los receptores heteromultímeros $P2X_{2/3}$. En consecuencia, la interrupción de la función del gusto puede ser una consecuencia no intencional de ensayos terapéuticos de dolor, tos crónica y otras condiciones que usan antagonistas purinérgicos de $P2X_3$ (Vandenbeuch A et al: Role of the ectonucleotidase NTPDase2 in taste bud function, Proc Natl Acad Sci U S A, Sep 3;110(36):14789-94, 2013. Bo X et al: Localization of ATP-gated P2X2 and $P2X_3$ receptor immunoreactive nerves in rat taste buds, Neuroreport, 10(5):1107-11, 1999).

Se han descrito varios compuestos en la literatura como inhibidores de $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$.

WO2017058645 (Afferent Pharmaceuticals INC) describe el uso de antagonistas de diaminopirimidina $P2X_3/P2X_{2/3}$ para el tratamiento de trastornos que incluyen tos, tos crónica e impulso para toser, que incluyen tos asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio, administrando una cantidad eficaz del compuesto descrito. Sin embargo, no se describen derivados de aminoquinazolina.

WO2017011729 (Patara Pharma LLC), describe el uso de cromolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y $P2X_3$ y/o un antagonista del receptor $P2X_{2/3}$ como agente antitusivo, para el tratamiento de enfermedades y condiciones pulmonares.

WO2016091776, (Evotec AG), describe compuestos de benzamida sustituidos con 1,3-tiazol-2-ilo que inhiben el receptor $P2X_3$ y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y el uso de compuestos para el tratamiento de varios trastornos, que incluyen las enfermedades respiratorias.

WO2016088838 (Shionogi), describe compuestos derivados de purina que tienen un efecto antagonista nuevo del receptor $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$.

WO2016084922, (Shionogi), describe compuestos derivados de triazina que tienen un efecto antagonista nuevo del receptor $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$.

WO2008123963 (Renovis) se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados de la clase tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. También se proporcionan métodos para prevenir y/o tratar varios trastornos, tal como trastornos neurodegenerativos, dolor, asma, trastornos autoinmunitarios que administran los compuestos descritos.

WO2008130481 (Renovis) describe compuestos

heterocíclicos fusionados con 2-cianofenilo de la clase tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinas y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

WO2010033168 (Renovis) describe una serie de benzamidas sustituidas con fenilo o piridilo que se declara que son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores purinérgicos P2X, y más particularmente a receptores $P2X_3$ y/ o antagonistas de receptores $P2X_{2/3}$. Sin embargo, no se describen derivados de aminoquinazolina.

WO2009110985 (Renovis) se refiere a compuestos de benzamida sustituidos con fenilo y piridilo y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, pero no benzamidas sustituidas con tiazol, lo que hace que estos compuestos sean diferentes de los compuestos de la presente invención.

WO2008000645 (Roche) describe antagonistas de compuestos de arilamidas sustituidas con tetrazol de receptores $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$, útiles para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, dolorosos, gastrointestinales y respiratorios.

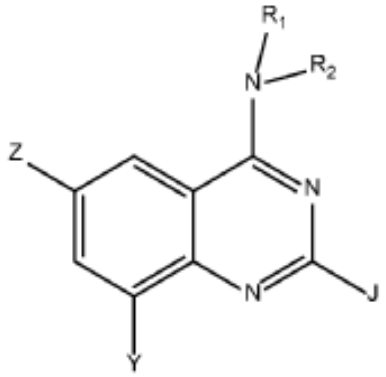
A pesar de la técnica previa mencionada anteriormente, todavía existe la necesidad de nuevos compuestos de aminoquinazolina para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores $P2X_3$ en muchas áreas terapéuticas tal como en particular las enfermedades

respiratorias, preferentemente que tienen una acción selectiva en el receptor $P2X_3$.

Cabe destacar que el estado de la técnica no describe ni sugiere compuestos derivados de amino quinazolina de la fórmula general (I) de la presente invención que representan una solución a la necesidad mencionada anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquilo, $(R^AR^B)N$-, heteroarilo, arilo, en donde cualquiera de estos alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de $(C_1$-$C_3)$alquil-, halo, CN, $(R^AR^B)NC(O)$-, $(C_1$-$C_6)$haloalquil-, R^AO-, $(R^AR^B)N(C_1$-$C_6)$alquilen-, $(C_3$-$C_7)$cicloalquil-, R^CSO_2-, $(R^AR^B)N$-;

R_1 es H o $(C_1$-$C_4)$alquilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de $(C_1$-$C_6)$alquil-, heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquil-, $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquil-$(C_1$-$C_6)$alquil-, heteroaril-$(C_1$-$C_6)$hidroxialquil-, $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquilo, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil-$(C_1$-$C_6)$alquil-, aril-$(C_1$-$C_4)$alquil-, $(R^AR^B)N(C_1$-$C_6)$alquilen-, $(R^AR^B)N(O)C(C_1$-$C_4)$alquilen-, $R^AO(C_1$-$C_4)$alquilen-, en donde cualquiera de estos alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de $(C_1$-$C_3)$alquilo, $R^AO(C_1$-$C_4)$alquilen-, $(C_1$-$C_6)$haloalquilo, halo, oxo, R^AO-, $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquil-$(C_1$-$C_6)$alquil-, heteroaril, $(R^AR^B)N$-, -$NHC(O)R^C$, -$C(O)N(R^AR^B)$, -$SO_2N(R^AR^B)$, -$O(C_1$-$C_4)$alquilen-$N(R^AR^B)$, arilo optionalmente sustituido por halo, -OR^C, aril-$(C_1$-$C_4)$alquil-, -$C(O)R^A$;

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de $(C_1$-$C_4)$alquil-, $(C_3$-$C_8)$cicloalquilo, $(C_1$-$C_6)$haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados $(C_1$-$C_4)$alquilo y oxo;

R^C se selecciona en cada aparición H o del grupo que consiste de $(C_1$-$C_6)$alquilo, $(R^AR^B)N$-, aril-$(C_1$-$C_4)$alquil-;

Y se selecciona del grupo que consiste de H, $-OR^D$, R^CSO_2, halo, $-NHSO_2R^C$, heteroarilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo y $-C(O)N(R^AR^B)$;

R^D se selecciona del grupo que consiste de H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, $R^COC(O)(C_1-C_4)$alquilen-, $(R^AR^B)N(C_1-C_6)$alquilen-, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil- (C_1-C_6)alquil-, $R^CO(C_1-C_4)$alquilen-, $(R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)$alquilen-, en donde cualquiera de este heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, $(R^AR^B)N-$, (C_1-C_6)haloalquilo, $-OR^C$ y halo.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea sola o en combinación con otro o más ingredientes activos, en combinación con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

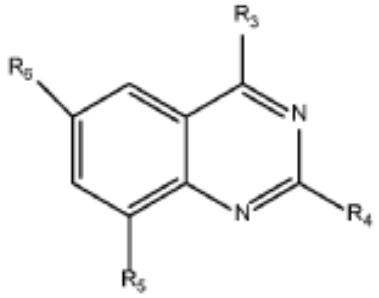
En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para el uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para su uso en el

tratamiento de cualquier enfermedad en donde los receptores $P2X_3$ están involucrados.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias que incluyen tos, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos post-viral, tos iatrogénica, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos asociada con enfermedades respiratorias tal como EPOC, asma y broncoespasmo.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula Ib



(Ib)

en donde

R_3 es OH o halo,

R_4 es H o OH,

R_5 es halo o -OMe,

R_6 es halo o Z,

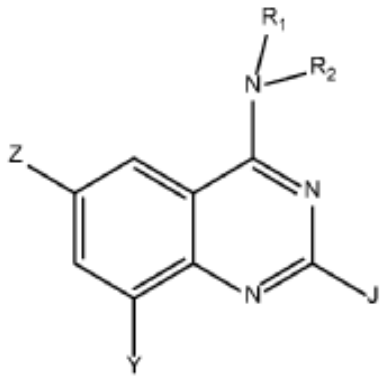
Z es como se definió anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al

uso del compuesto de la fórmula (Ib) como compuesto intermediario en la preparación de compuestos de la fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquilo, $(R^AR^B)N$-, heteroarilo, arilo, en donde cualquiera de estos alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de $(C_1$-$C_3)$alquil-, halo, CN, $(R^AR^B)NC(O)$-, $(C_1$-$C_6)$haloalquil-, R^AO-, $(R^AR^B)N(C_1$-$C_6)$alquilen-, $(C_3$-$C_7)$cicloalquil-, R^CSO_2-, $(R^AR^B)N$-;

R_1 es H o $(C_1$-$C_4)$alquilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de $(C_1$-$C_6)$alquil-, heteroaril$(C_1$-$C_4)$alquil-, $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquil-$(C_1$-$C_6)$alquil-, heteroaril-$(C_1$-$C_6)$hidroxialquil-, $(C_3$-

C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, aril-(C_1-C_4)alquil-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alquilen-, (R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)alquilen-, R^AO(C_1-C_4)alquileno en donde cualquiera de estos alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, R^AO(C_1-C_4)alquilen-, (C_1-C_6)haloalquilo, halo, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, heteroarilo, (R^AR^B)N-, -NHC(O)R^C, -C(O)N(R^AR^B), -SO_2N(R^AR^B), -O(C_1-C_4)alquilen-N(R^AR^B), arilo opcionalmente sustituido por halo, -OR^C, aril-(C_1-C_4)alquil-, -C(O)R^A;

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de (C_1-C_4)alquil-, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados (C_1-C_4)alquilo y oxo;

R^C se selecciona en cada aparición H o del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, (R^AR^B)N-, aril-(C_1-C_4)alquil-;

Y se selecciona del grupo que consiste de H, -OR^D, $R^C$$SO_2$, halo, -NH$SO_2R^C$, heteroarilo, ($C_3$-$C_8$)heterocicloalquilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos

seleccionados de (C_1-C_3)alquilo y $-C(O)N(R^AR^B)$;

R^D se selecciona del grupo que consiste de H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, $R^COC(O)(C_1-C_4)$alquilen-, $(R^AR^B)N(C_1-C_6)$alquilen-, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil- (C_1-C_6)alquil-, $R^CO(C_1-C_4)$alquilen-, $(R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)$alquilen-, en donde cualquiera de este heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, $(R^AR^B)N-$, (C_1-C_6)haloalquilo, $-OR^C$ y halo.

DEFINICIONES

El término “sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa en la presente, se refiere a derivados de compuestos de la fórmula (I) en donde el compuesto original se modifica adecuadamente al convertir cualquiera del ácido libre o grupo básico, si está presente, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido convencionalmente destinado a ser farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, los ejemplos adecuados de estas sales pueden incluir sales de adición de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tal como grupos amino, así como sales de adición de ácido mineral u orgánico tal como grupos carboxílicos.

Los cationes de bases inorgánicas que se pueden usar

adecuadamente para preparar sales comprenden iones de metales alcalinotérreos o alcalinos tal como potasio, sodio, calcio o magnesio.

Los que se obtienen al hacer reaccionar el compuesto principal, que funcionan como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

El término “halógeno” o “átomos de halógeno” como se usa en la presente incluye átomo de flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente cloro o flúor.

El término "(C_x-C_y)alquilo", en donde x e y son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono. Por lo tanto, cuando x es 1 y y es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Como se usa en la presente, el término “(C_x-$C_y$alquileno)" en donde x e y son números enteros, se refiere a un radical C_x-$C_y$alquilo que tiene en total dos valencias insatisfechas, tal como un radical de metileno divalente.

Las expresiones “(C_x-C_y)haloalquilo” en donde x e y son números enteros, se refieren a los grupos “C_x-$C_y$alquilo”

definidos anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser los mismos o diferentes.

Por lo tanto, los ejemplos de estos grupos "(C_x-$C_y$haloalquilo)" pueden incluir grupos alquilo halogenados, polihalogenados y completamente halogenados en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, por ejemplo, grupos trifluorometilo o difluorometilo, trifluoroetilo.

A modo de analogía, los términos "(C_1-C_6)hidroxialquilo" o "(C_1-C_6)aminoalquilo" se refieren a los grupos "(C_1-C_6)alquilo" definidos anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más grupos hidroxi (OH) o amino respectivamente. Los ejemplos incluyen respectivamente hidroximetilo, aminometilo, dimetilaminopropilo y similares.

En la presente descripción, a menos que se proporcione lo contrario, el aminoalquilo comprende grupos alquilo (es decir, grupos "(C_1-C_6)alquilo") sustituidos por uno o más grupos amino ($-NR^AR^B$). Por lo tanto, un ejemplo de aminoalquilo es un grupo mono-aminoalquilo tal como R^AR^BN-(C_1-C_6)alquilo.

Con referencia al sustituyente R^A y R^B como se definió anteriormente y más adelante, cuando R^A y R^B se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno se unen para formar

un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros, al menos un átomo de carbono de anillo adicional en este radical heterocíclico se reemplaza opcionalmente por al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O) y/o puede tener grupos sustituyentes -oxo (=O). Se entiende que este radical heterocíclico podría estar sustituido opcionalmente adicionalmente en cualquier posición disponible en el anillo, es decir, en un átomo de carbono o en cualquier heteroátomo disponible para sustitución. La sustitución en un átomo de carbono incluye disustitución de espiro, así como sustitución en dos átomos de carbono adyacentes, en ambos casos forman así un anillo heterocíclico adicional de 5 a 6 miembros. Ejemplos de estos radicales heterociclo son 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, 4-morfolinilo, morfolinil-3-ona, 1-(piperazin-1-il)etenona.

El término "$(C_x$-$C_y)$cicloalquilo" en donde x e y son números enteros, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados que contienen la cantidad indicada de átomos de carbono en anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos de carbono monocíclicos que tienen 6 átomos de anillo donde el anillo es aromático. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos de arilo adecuados incluyen, por ejemplo, fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de estos anillos monocíclicos, o uno de estos anillos monocíclicos y un anillo de arilo monocíclico, que se fusionan a través de un enlace común. Ejemplos de heteroarilo de 5,6 miembros adecuados son: tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazinilo.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical no aromático mono-, bi- o tri-cíclico saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O. En el caso de sistemas heterocíclicos bicíclicos, incluidos dentro del alcance del término son sistemas bicíclicos fusionados, espiro y puenteados.

El término "$(C_x$-$C_y)$ heterocicloalquilo" en donde x e y son números enteros, se refiere a grupos $(C_x$-$C_y)$cicloalquilo monocíclicos saturados o parcialmente insaturados en los que al menos un átomo de carbono de anillo se reemplaza por al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O) o puede tener un grupo sustituyente -oxo (=O). Este heterocicloalquilo (es decir, grupo o radical heterocíclico) puede estar sustituido opcionalmente adicionalmente en las posiciones disponibles en

el anillo, es decir, en un átomo de carbono o en un heteroátomo disponible para sustitución. La sustitución en un átomo de carbono incluye disustitución de espiro, así como sustitución en dos átomos de carbono adyacentes, en ambos casos forman así un anillo heterocíclico condensado adicional de 5 a 6 miembros. Los ejemplos de (C_x-C_y)heterocicloalquilo se representan por: radicales pirrolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro- o tetrahidro-piridinilo, tetrahidrotiofenilo, azetidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, 2H- o 4H-piranilo, dihidro- o tetrahidrofuranilo, dihidroisoxazolilo, pirrolidin-2-ona-ilo, dihidropirrolilo y similares.

Ejemplos específicos de estos radicales heterociclo son tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido, 3,3-difluoropirrolidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-metil-2-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo.

Las expresiones "ariloxilo" y "arilo (C_1-C_6)alcoxilo", así mismo "heteroariloxi" y "heteroaril-(C_1-C_6)alcoxilo" se refieren a grupos arilo o heteroarilo unidos a través de un puente de oxígeno y grupos aril-alcoxilo o heteroaril-alcoxilo encadenados. Ejemplos de estos grupos son feniloxi, benciloxi y piridiniloxi, respectivamente.

El término "aril-(C_1-C_6)alquilo" se refiere a un anillo arilo unido a grupos alquilo de cadena recta o

ramificada en donde la cantidad de átomos de carbono es de 1 a 6, por ejemplo, fenilmetilo (es decir, bencilo), feniletilo o fenilpropilo.

El término (C_z-C_k)heterocicloalquil-(C_x-C_y)alquilo en donde z y k son enteros, se refiere a un anillo heterocíclico unido a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono.

Asimismo, el término "heteroaril-C_x-C_y)alquilo" o "aril-C_x-C_y)alquilo" se refiere a un anillo heteroarilo o arilo unido a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono.

La expresión "sistema de anillo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos o policíclicos que pueden estar saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tal como arilo, (C_3-C_{10})cicloalquilo, (C_3-C_6)heterocicloalquilo o heteroarilo.

Los términos "grupo", "radical" o "fragmento" o "sustituyente" son sinónimos y se pretende que indiquen grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a un enlace u otros fragmentos o moléculas. Por lo tanto, a modo de ejemplo, un "radical heterocíclico" en la presente se refiere a una porción heterocíclico (grupo, radical) saturada o parcialmente saturada mono- o bicíclica, preferentemente un radical monocíclico de 4 a 11 miembros, al menos un átomo de carbono de anillo adicional en este radical

heterocíclico se reemplaza opcionalmente por al menos un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de N, S u O y/o puede tener un grupo sustituyente -oxo (=O), este radical heterocíclico es opcionalmente adicional que incluye disustitución de espiro así como sustitución en dos átomos adyacentes o vecinos que forman un anillo cíclico o heterocíclico, saturado, parcialmente saturado o aromático adicional de 5 a 6 miembros. Ejemplos de estos radicales heterociclo son 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo y similares.

Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos está destinado a representar el punto de unión para un sustituyente. Cuando se representa gráficamente, el punto de unión en un grupo funcional cíclico se indica con un punto (“•”) localizado en uno de los átomos del anillo disponibles donde el grupo funcional se puede unir a un enlace u otro fragmento de moléculas.

Una porción oxo se representa mediante (O) como una alternativa a la otra representación común, por ejemplo (=O). Por lo tanto, en términos de la fórmula general, el grupo carbonilo se representa en la presente como -C(O)-, en general, el grupo entre corchetes es un grupo lateral, no incluido en la cadena, y los corchetes se usan, cuando se considera útil, para ayudar a desambiguar fórmulas químicas lineales; por ejemplo, el grupo sulfonilo $-SO_2-$ también se

podría representar como $-S(O)_2-$ para desambiguar, por ejemplo, con respecto al grupo sulfínico -S(O)O-.

Siempre que haya grupos amino o amonio cuaternario básicos presentes en los compuestos de la fórmula I, pueden estar presentes aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formiato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenosulfonato, pamoato y disulfonato de naftaleno. Asimismo, en la presencia de grupos ácidos tal como grupos COOH, también pueden estar presentes las sales catiónicas fisiológicas correspondientes, por ejemplo, incluyendo iones metálicos alcalinos o alcalinotérreos.

Será evidente que los compuestos de la fórmula (I) cuando contienen uno o más centros estereogénicos, pueden existir como estereoisómeros ópticos.

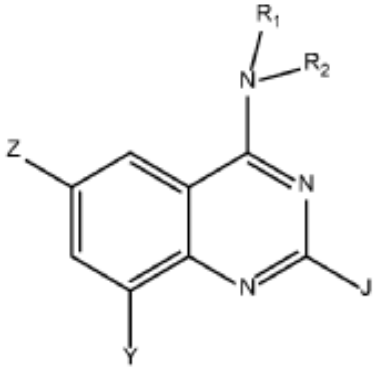
Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen al menos un centro estereogénico, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Todos estos enantiómeros simples, diastereoisómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están comprendidos dentro del alcance de la

presente invención. La configuración absoluta (R) o (S) para el carbono que tiene un centro estereogénico se asigna sobre la base de las reglas de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basadas en las prioridades de los grupos.

La invención se refiere además a los derivados deuterados correspondientes de compuestos de la fórmula (I).

Todos los grupos o modalidades preferidos descritos anteriormente y a continuación para los compuestos de la fórmula I pueden combinarse entre sí y aplicarse también *mutatis mutandis*.

En una modalidad preferida, la invención se dirige a compuestos de la fórmula (I) como se definió anteriormente



(I)

en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo, arilo, $(R^AR^B)N$-, $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo, arilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de $(C_1$-$C_3)$alquilo, halo,

CN, $(R^AR^B)NC(O)-$;

R_1 es H o (C_1-C_4)alquilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de heteroaril-(C_1-C_4)alquil-, $(R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)$alquileno-, en donde cualquiera de este heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, halo, (C_1-C_6)haloalquilo;

R^A y R^B son en cada aparición independientemente H, (C_1-C_4)alquil- y (C_3-C_8)cicloalquil-, o R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de oxo, (C_1-C_4)alquilo;

Y es H;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_4)alquilo, $(R^AR^B)N-$, halo, (C_1-C_6)haloalquilo.

En otra modalidad preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo y arilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de (C_1-C_3)alquilo y halo;

R_1 es H;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, preferentemente (piperidinil)metilo; heteroaril(C_1-C_4)alquil-, preferentemente (piridinil)metilo, (piridinil)etilo, (piridazinil)metilo, (piridazinil)etilo (pirimidinil)metilo, (pirimidinil)etilo, (oxadiazolil)etilo, (tiadiazolil)etilo ([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)metilo, y

en donde cualquiera de estos alquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo y -OH;

Y se selecciona del grupo que consiste de H y $-OR^D$,

R^D se selecciona en cada aparición del grupo que consiste de

(C_1-C_6)alquilo, preferentemente metilo,

(C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, preferentemente (oxetanil)metilo, (morfolinil)metilo,

$R^COC(O)$(C_1-C_4)alquilen-, preferentemente $-CH_2C(O)OH$;

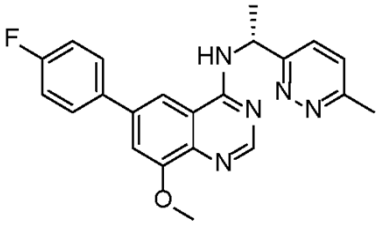
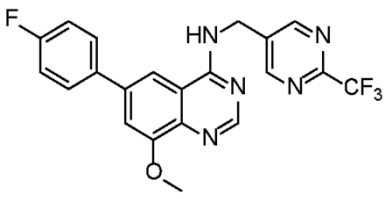
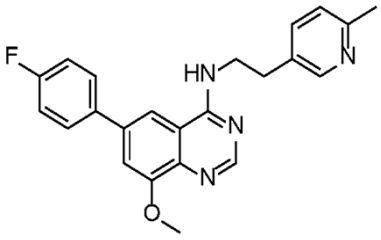
(C_3-C_8)heterocicloalquilo, preferentemente tetrahidropiranilo, pirrolidinilo y R^CO(C_1-C_4)alquileno-, preferentemente metoxietilo;

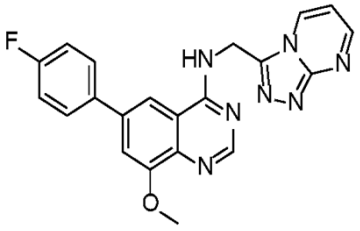
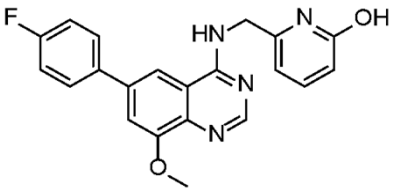
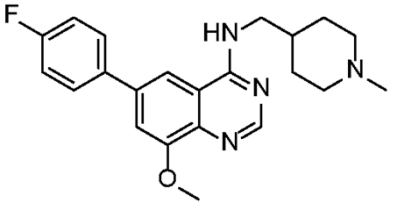
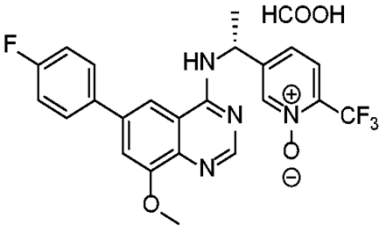
J se selecciona en cada aparición del grupo que consiste de H y $-OR^C$, preferentemente es H u -OH;

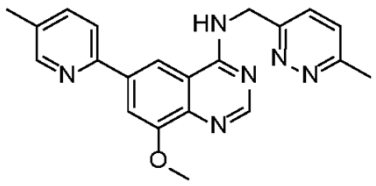
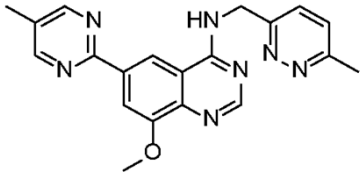
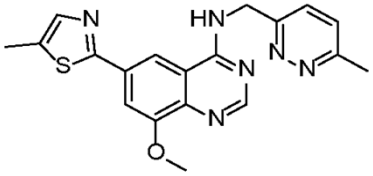
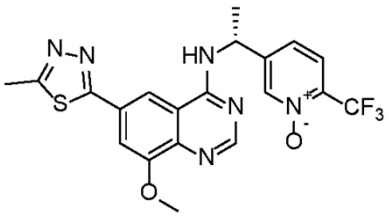
R^C se selecciona en cada aparición del grupo que consiste de H y (C_1-C_6)alquilo.

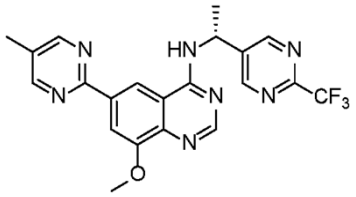
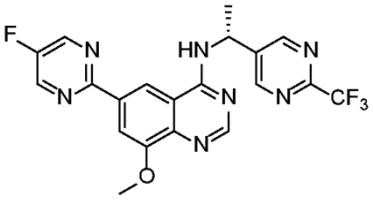
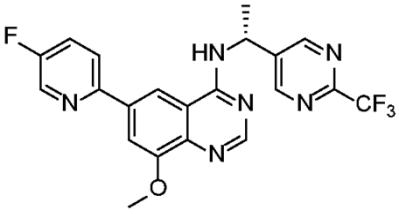
De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos listados en la Tabla 1 posterior y sus sales farmacéuticamente aceptables.

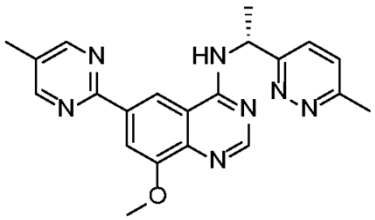
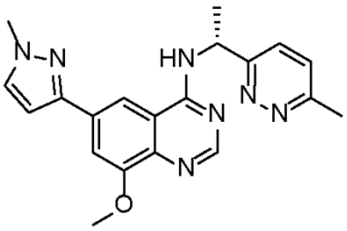
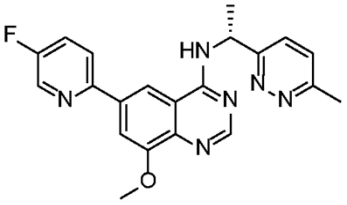
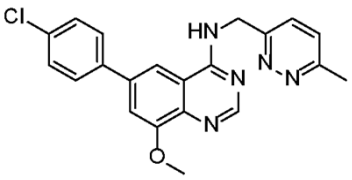
Tabla 1. Lista de compuestos preferidos que tienen la Fórmula (I)

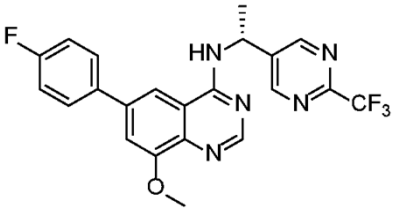
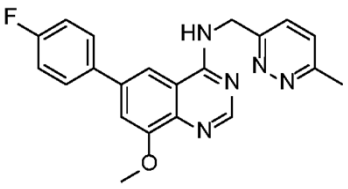
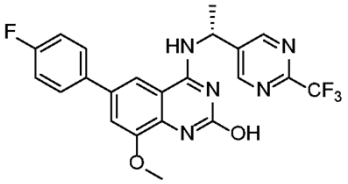
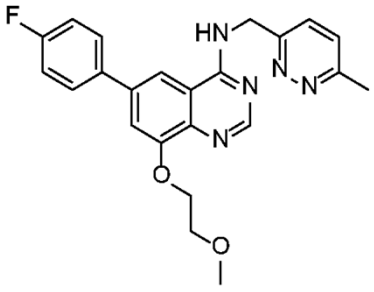
Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo 4		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 19		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 28		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina

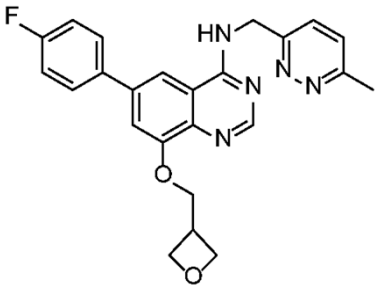
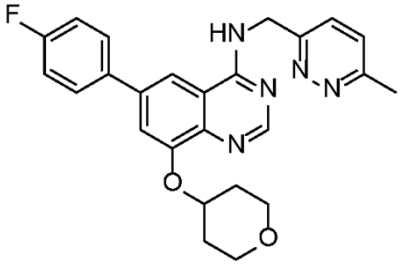
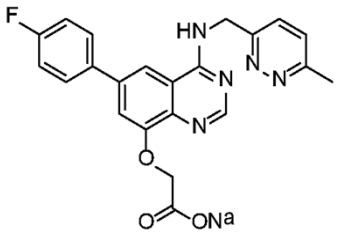
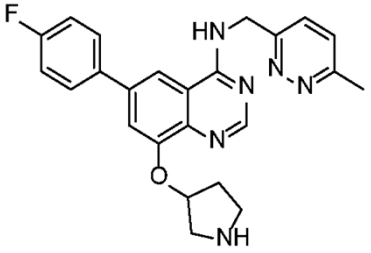
Ejemplo 48		N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-ilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 65		6-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1H-piridin-2-ona
Ejemplo 110		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metil-4-piperidil)metil]-quinazolin-4-amina
Ejemplo 112		Formiato 1-óxido de (R)-5-(1-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)-piridina

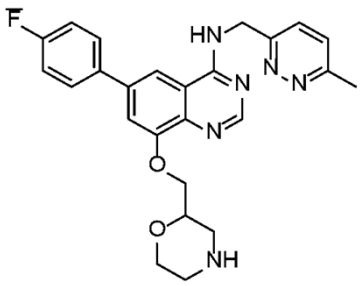
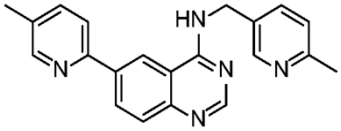
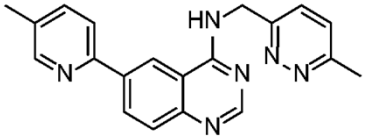
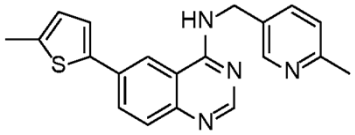
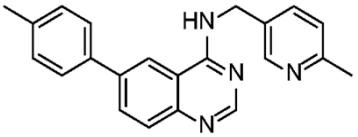
Ejemplo 116		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 134		8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 140		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 145		1-óxido de (R)-5-(1-((8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)-piridina

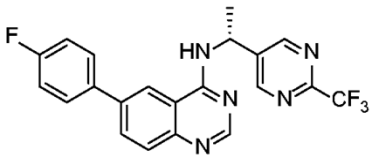
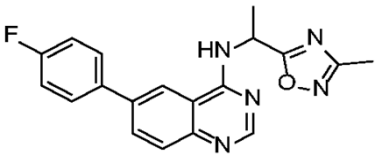
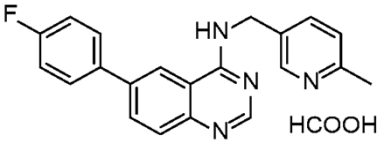
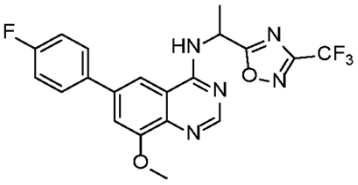
Ejemplo 148		8-Metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 149		6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 150		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina

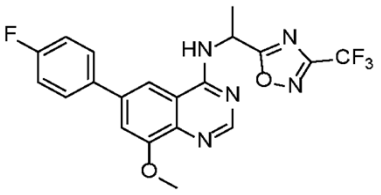
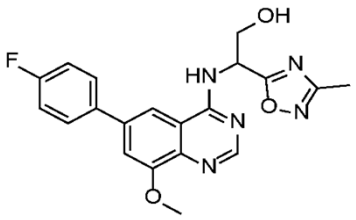
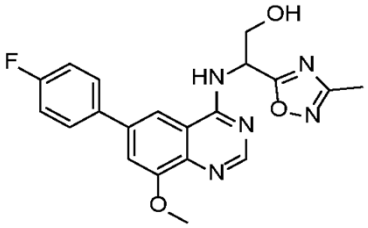
Ejemplo 151		8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 152		8-metoxi-6-(1-metilpirazol-3-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 155		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 175		6-(5-cloropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

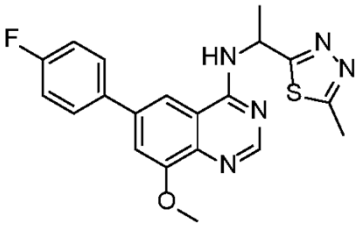
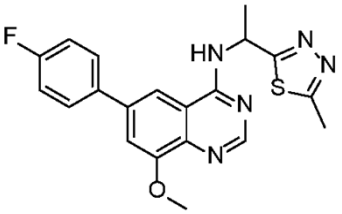
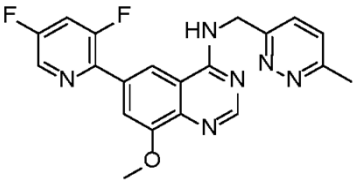
Ejemplo 181		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 182		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 184		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)-amino)-quinazolin-2-ol
Ejemplo 206		6-(4-fluorofenil)-8-(2-metoxietoxi)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina

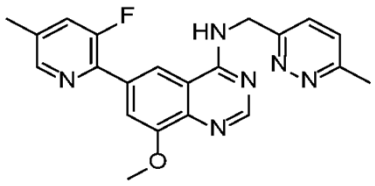
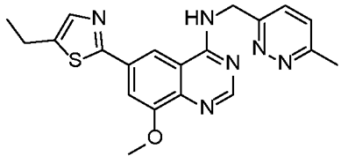
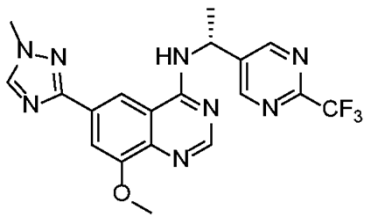
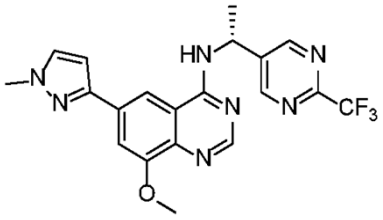
Ejemplo 207		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(oxetan-3-ilmetoxi)quinazolin-4-amina
Ejemplo 208		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-tetrahidropiran-4-iloxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 214		ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxiacético, sal de sodio
Ejemplo 216		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-pirrolidin-3-iloxi-quinazolin-4-amina

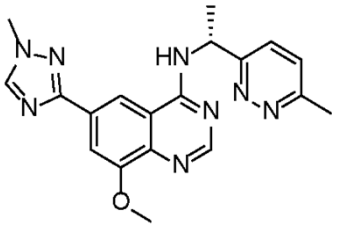
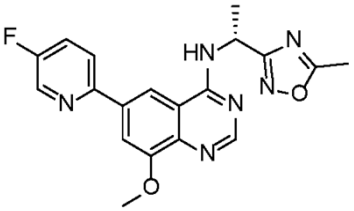
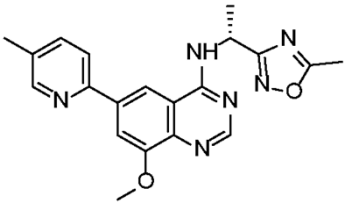
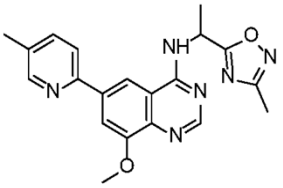
Ejemplo 217		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(morfolin-2-ilmetoxi)quinazolin-4-amina
Ejemplo 228		6-(5-metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 231		N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 240		N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(5-metiltiofen-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 241		N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(p-tolil)quinazolin-4-amina

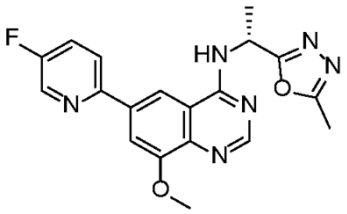
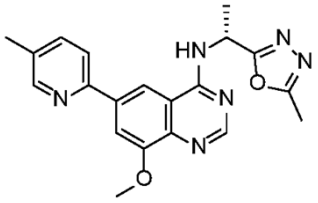
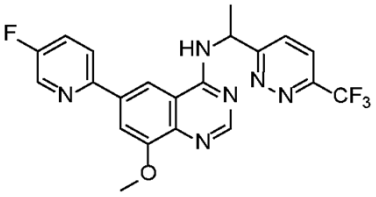
Ejemplo 243		(R)-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 244		6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 247		Formiato de 6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 257		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

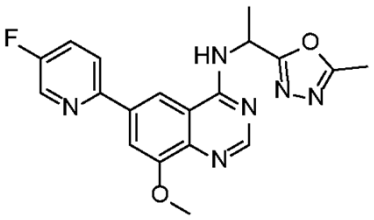
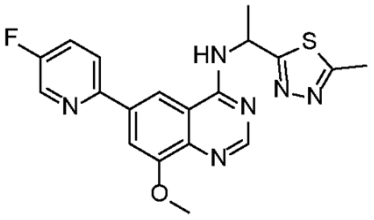
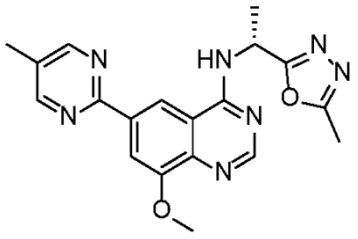
Ejemplo 258		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 267		enantiómero simple 1 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol
Ejemplo 268		enantiómero simple 2 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol

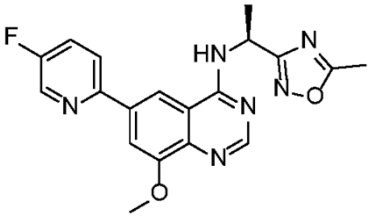
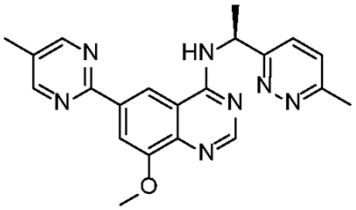
Ejemplo 281		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 282		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 296		6-(3,5-difluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 297		6-(3-Fluoro-5-metil-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina
Ejemplo 298		6-(5-etiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 299		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 300		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 301		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 315		(R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 316		(R)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 317		8-metoxi-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 318		6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 319		8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 321		6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]quinazolin-4-amina

Ejemplo 322		6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 323		6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 324		8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina

Ejemplo 325		(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 326		8-metoxi-N-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina

En una modalidad preferida adicional, la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de

heteroarilo, preferentemente pirimidinilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, arilo, preferentemente fenilo,

$(R^AR^B)N-$, en donde R^A y R^B forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno o nitrógeno, este radical heterocíclico está opcionalmente a su vez sustituido adicionalmente con uno o más oxo, metilo y flúor; cualquiera de estos heteroarilo y arilo está opcionalmente

sustituido de manera adicional por uno o más grupos seleccionados de

metilo,

flúor,

R^CSO_2- en donde R^C se selecciona del grupo que consiste de flúor, -OH y $(R^AR^B)N$- en donde R^A y R^B son H,

CN,

$(R^AR^B)NC(O)$- en donde R^A y R^B son H,

R_1 es H o metilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de

heteroaril-(C_1-C_4)alquil-, preferentemente (piridinil)metilo, (piridazil)metilo, (pirimidinil)etilo, (oxadiazolil)etilo

(RARB)N(O)C(C_1-C_4)alquilen-, preferentemente RARB son H, ciclopropilo; cualquiera de este heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de metilo, flúor y trifluorometilo.

Y es H;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de

halo, preferentemente cloro,

(C_1-C_4)alquilo, preferentemente metilo,

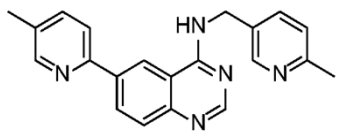
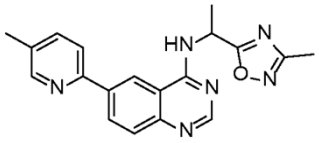
(C_1-C_6)haloalquilo preferentemente trifluorometilo,

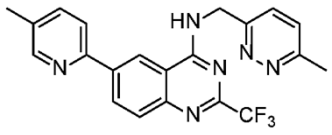
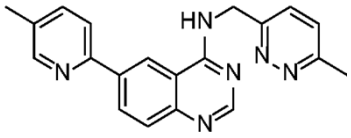
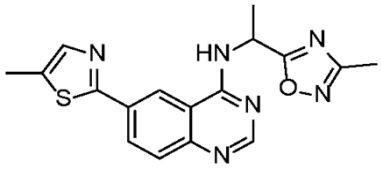
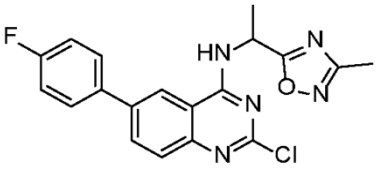
$(R^AR^B)N$- en donde R^A y R^B son en cada aparición independientemente H, ciclopropilo y metilo o, en forma alternativa,

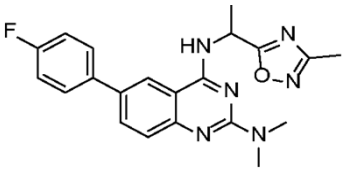
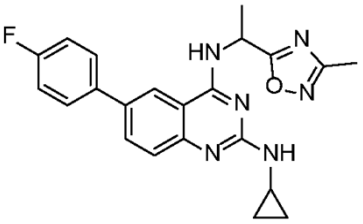
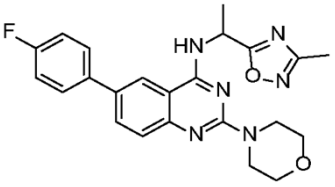
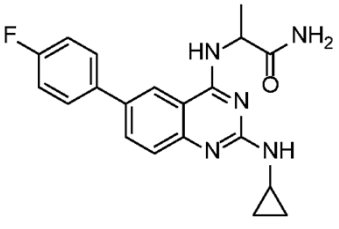
R^A y R^B forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno.

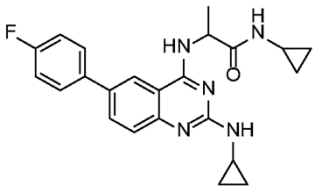
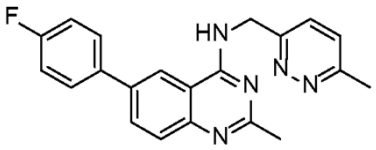
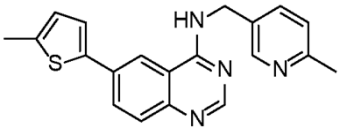
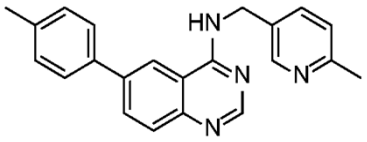
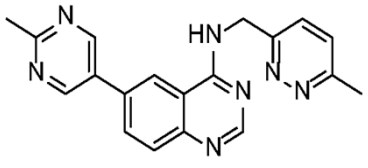
De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos listados en la Tabla 2 posterior y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

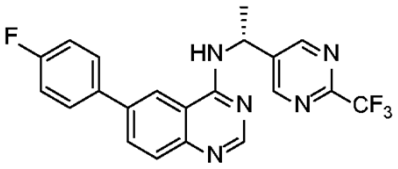
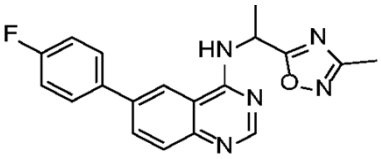
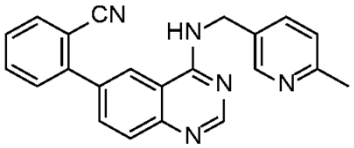
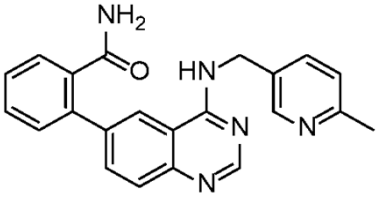
Tabla 2 Lista de compuestos preferidos que tienen la Fórmula (I)

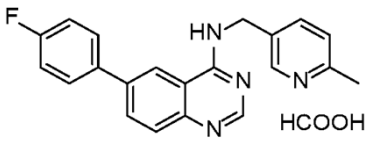
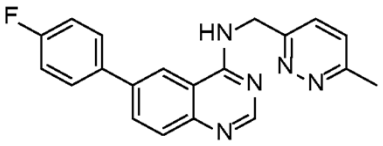
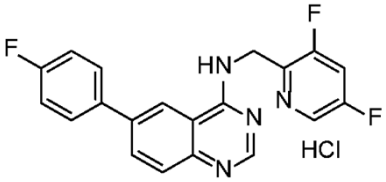
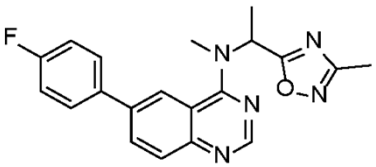
Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo 228		6-(5-metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 229		N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina

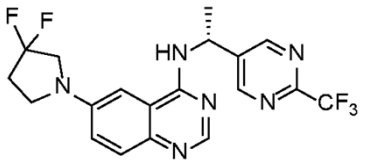
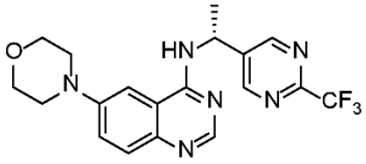
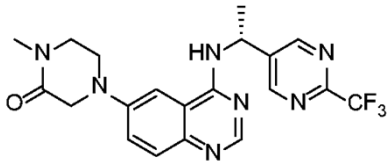
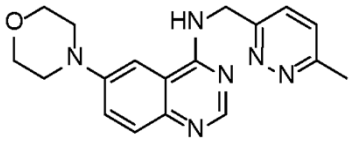
Ejemplo 230		N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 231		N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 232		N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 233		2-cloro-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

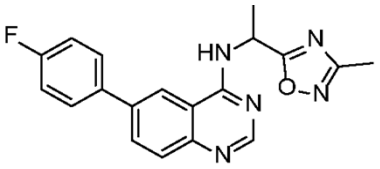
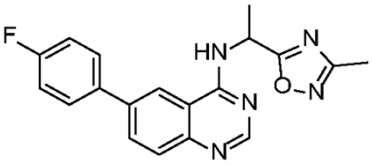
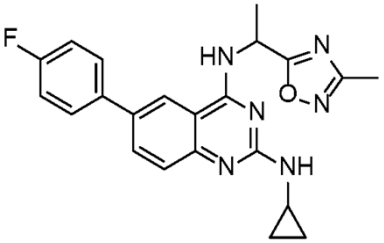
Ejemplo 234		6-(4-fluorofenil)-N2,N2-dimetil-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolina-2,4-diamina
Ejemplo 235		N2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N4-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolina-2,4-diamina
Ejemplo 236		6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-morfolinoquinazolin-4-amina
Ejemplo 237		2-((2-(ciclopropilamino)-6-(4-fluorofenil) quinazolin-4-il)amino)propanamida

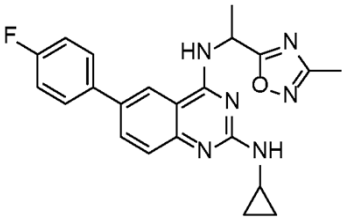
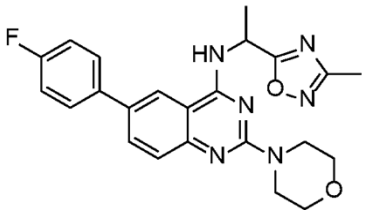
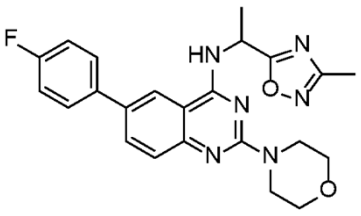
Ejemplo 238		N-ciclopropil-2-((2-(ciclopropilamino)-6-(4-fluorofenil) quinazolin-4-il)amino)propanamida
Ejemplo 239		6-(4-fluorofenil)-2-metil-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 240		N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(5-metiltiofen-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 241		N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(p-tolil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 242		N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)quinazolin-4-amina

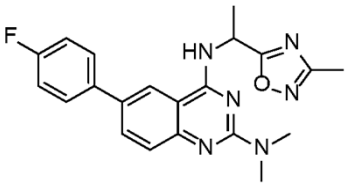
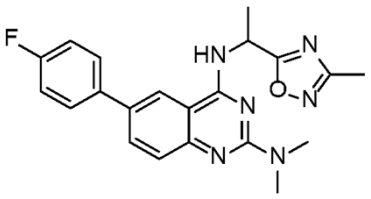
Ejemplo 243		(R)-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 244		6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 245		2-(4-(((6-metilpiridin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)benzonitrilo
Ejemplo 246		2-(4-(((6-metilpiridin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)benzamida

Ejemplo 247		Formiato de 6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 248		6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 249		Clorhidrato de N-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil) quinazolin-4-amina
Ejemplo 250		6-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil) quinazolin-4-amina

Ejemplo 251		(R)-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 252		(R)-6-morfolino-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 253		(R)-1-metil-4-(4-((1-(2-(trifluorometil)piri-midin-5-il)etil) amino) quinazolin-6-il)piperazin-2-ona
Ejemplo 254		N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-morfolinoquinazolin-4-amina

Ejemplo 283		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 284		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 285		enantiómero simple 1 de N2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolina-2,4-diamina

Ejemplo 286		enantiómero simple 2 de N2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolina-2,4-diamina
Ejemplo 287		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-morfolino-quinazolin-4-amina
Ejemplo 288		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-morfolino-quinazolin-4-amina

Ejemplo 289		Enantiómero simple de 6-(4-fluorofenil)-N2,N2-dimetil-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-2,4-diamina
Ejemplo 290		Enantiómero simple de 6-(4-fluorofenil)-N2,N2-dimetil-N4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-2,4-diamina

En una modalidad preferida adicional, la invención se dirige al compuesto de la fórmula (I) en donde

Z es H o se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo y arilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de (C_1-C_3)alquilo y halo;

R1 es H;

R2 se selecciona del grupo que consiste de heteroaril-(C_1-C_4)alquil-, en donde cualquiera de este heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o

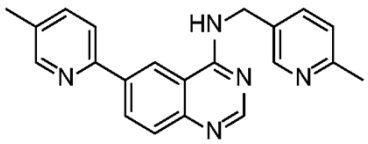
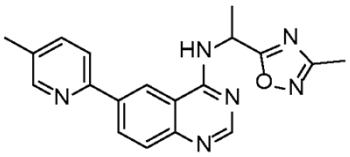
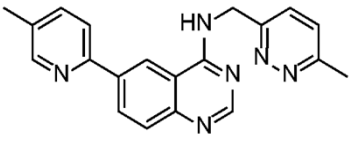
más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo y (C_1-C_6)haloalquilo;

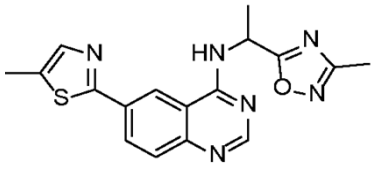
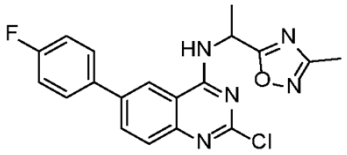
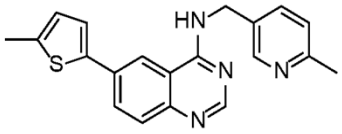
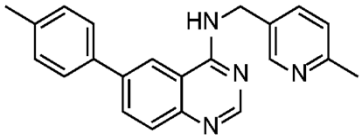
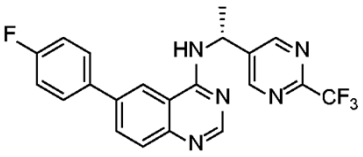
Y es H;

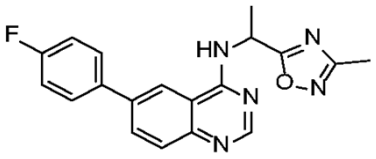
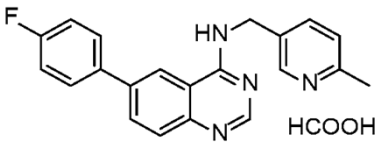
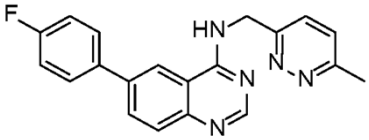
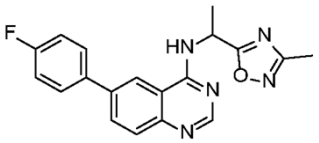
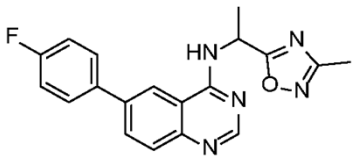
J es H o halo.

De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere a al menos un compuesto de la Tabla 3, seleccionado de:

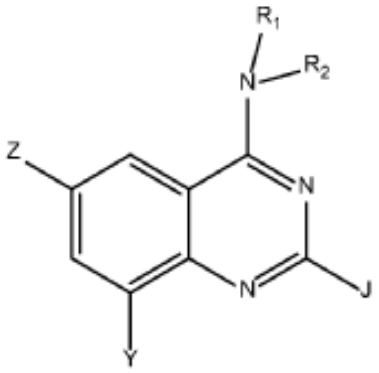
Tabla 3 Lista de compuestos preferidos que tienen la Fórmula (I)

Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo 228		6-(5-metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 229		N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 231		N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina

Ejemplo 232		N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 233		2-cloro-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 240		N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(5-metiltiofen-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 241		N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(p-tolil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 243		(R)-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 244		6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 247		Formiato de 6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 248		6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 283		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-quinazolin-4-amina
Ejemplo 284		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-quinazolin-4-amina

En una modalidad preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo y arilo,

en donde cualquiera de estos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, halo, CN, $(R^AR^B)NC(O)-$, (C_1-C_6)haloalquilo, R^AO-, $(R^AR^B)N(C_1-C_6)$alquilen-, (C_3-C_7)cicloalquil-, R^CSO_2-, $(R^AR^B)N-$;

R_1 es H o (C_1-C_4)alquilo,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, heteroaril-(C_1-C_4)alquil-, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquilo, heteroaril-(C_1-C_6)hidroxialquilo, aril-(C_1-C_4)alquil-, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, $(R^AR^B)N(C_1-C_6)$alquilen-; $R^AO(C_1-C_4)$alquileno,

en donde cualquiera de estos alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, $R^AO(C_1-C_4)$alquileno, (C_1-C_6)haloalquilo, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquilo, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido por halo, R^CO-, $(R^AR^B)N-$, $-NHC(O)R^C$, $-C(O)N(R^AR^B)$, halo, $-SO_2N(R^AR^B)$, $-O(R^AO(C_1-C_4)$alquilen-$N(R^AR^B)$, aril-(C_1-C_4)alquil-, $-C(O)R^A$,

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de (C_1-C_4)alquilo, arilo, (C_1-C_6)haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido por (C_1-C_4)alquilo y oxo;

R^C es H o se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, $(R^AR^B)N-$, aril-(C_1-C_4)alquil-,

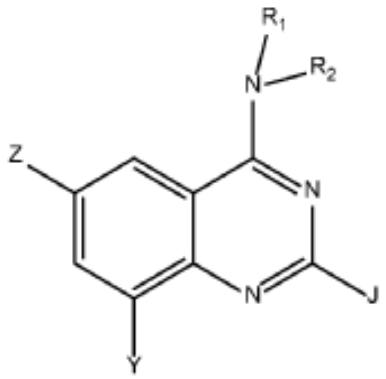
Y se selecciona del grupo que consiste de $-OR^D$, R^CSO_2-, halo, $-NHSO_2R^C$, heteroarilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, $-C(O)N(R^AR^B)$;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de $(C_1-$

C_6)alquilo, $-OR^C$,

R^D es H o (C_1-C_6)alquilo.

En una modalidad aún preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente



(I)

en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de heteroarilo y arilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de (C_1-C_3)alquilo, halo, CN, (R^AR^B)NC(O)-, (C_1-C_6)haloalquilo, R^AO-, (R^AR^B)N(C_1-C_6)alquilen-, (C_3-C_7)cicloalquil-, R^CSO_2-, (R^AR^B)N-;

R_1 es H;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, heteroaril-(C_1-C_4)alquil-, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquilo, heteroaril-(C_1-C_6)hidroxialquilo, aril-(C_1-C_4)alquil-, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil-(C_1-C_6)alquil-,

$(R^AR^B)N(C_1-C_6)$alquilen-; $R^AO(C_1-C_4)$alquileno,

en donde cualquiera de estos alquilo, alquileno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, $R^AO(C_1-C_4)$alquilen-, (C_1-C_6)haloalquilo, oxo, R^AO-, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquilo, heteroarili, arilo opcionalmente sustituido por halo, R^CO-, $(R^AR^B)N$-, -$NHC(O)R^C$, -$C(O)N(R^AR^B)$, halo, -$SO_2N(R^AR^B)$, -$O(R^AO(C_1-C_4)$alquilen-$N(R^AR^B)$, aril-(C_1-C_4)alquil-, -$C(O)R^A$;

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de (C_1-C_4)alquilo, arilo, (C_1-C_6)haloalquilo, o

R^A y R^B pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen un sistema de anillo monocíclico heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que es nitrógeno u oxígeno, que puede estar opcionalmente sustituido por (C_1-C_4)alquilo y oxo;

R^C es H o se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, $(R^AR^B)N$-, aril-(C_1-C_4)alquil-,

Y se selecciona del grupo que consiste de -OR^D, R^CSO_2, halo, -$NHSO_2R^C$, heteroarilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo y heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos

seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, $-C(O)N(R^AR^B)$;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, OR^C;

R^D es H o (C_1-C_6)alquilo.

En una modalidad preferida adicional, la invención se dirige al compuesto de la fórmula (I) en donde

Z es H o se selecciona del grupo que consiste de

$(R^AR^B)N-$,

heteroarilo, preferentemente tiadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridazilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo,

arilo, preferentemente fenilo,

R^AO-, en donde R^A es H,

cada uno de este heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de

metilo,

halo, preferentemente flúor y cloro,

CN,

$(R^AR^B)NC(O)-$, en donde R^A y R^B son en cada aparición independientemente H o metilo,

$C_1-C_6)$haloalquilo, preferentemente trifluorometilo y difluorometilo,

R^AO-, en donde R^A es H o se selecciona de metilo, trifluorometilo y difluorometilo,

$(R^AR^B)N(C_1-C_6)$alquilen-, en donde R^A y R^B son metilo, ciclopropilo,

R^CSO_2-, en donde R^C es metilo,

$(R^AR^B)N$- en donde R^A y R^B son independientemente H y metilo;

R_1 es H;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de

heteroaril-(C_1-C_4)alquil-, preferentemente ([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)metilo, (triazolil)metilo, (triazolil)etilo, (imidazo[1,2-a]pirimidinil)metilo, (pirimidinil)etilo, (pirimidinil)metilo, (pirazolil)metilo, (piridazinil)metilo, (piridazinil)etilo (oxadiazolil)metilo, (oxadiazolil)propilo, (piridinil)metilo, (piridinil)etilo, (oxadiazolil)etilo,

(C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquilo, preferentemente (piperidinil)metilo, (tetrazolil)metilo, (morfolinil)etilo,

heteroaril-(C_1-C_6)hidroxialquil-, preferentemente (oxadiazolil)metanol,

(C_3-C_8)cicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, preferentemente (ciclopropil)metilo,

aril-(C_1-C_4)alquil-, preferentemente (fenil)metilo,

$(R^AR^B)N(C_1-C_6)$alquilen-, preferentemente dimetilaminobutilo, dimetilaminopropilo,

cada uno de este arilo, heteroarilo, cicloalquilo y

heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido de manera adicional por uno o más grupos seleccionados de

(C_1-C_3)alquilo, preferentemente metilo y etilo,

trifluorometilo,

oxo,

cloro,

R^AO-, en donde R^A se selecciona del grupo de trifluoroetilo, difluoroetilo, metilo y etilo,

(C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, preferentemente (piperidinil)metilo,

(C_3-C_8)heterocicloalquilo, preferentemente piperazinilo opcionalmente sustituido de manera adicional por metilo,

heteroarilo, preferentemente piridinilo,

$-NHC(O)R^C$, en donde R^C es metilo,

$(R^AR^B)N-$, en donde R^A y R^B son metilo,

R^CO-, en donde R^C es metilo,

$-C(O)N(R^AR^B)$; en donde R^A es H y R^B es metilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de $-OR^D$, R^CSO_2, halo, $-NHSO_2R^C$, heteroarilo en donde cualquiera de este heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, $-C(O)N(R^AR^B)$;

R^D es (C_1-C_6)alquilo, preferentemente metilo;

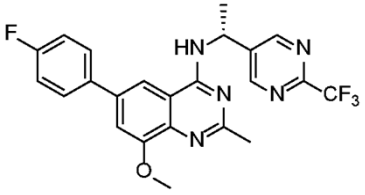
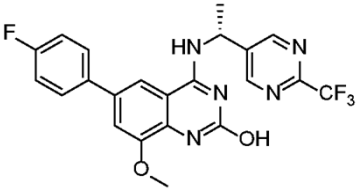
J se selecciona del grupo que consiste de

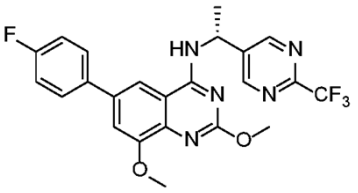
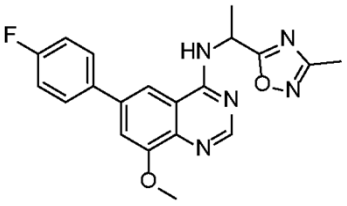
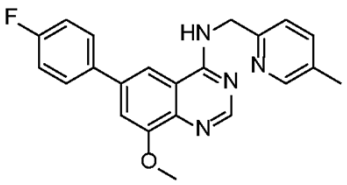
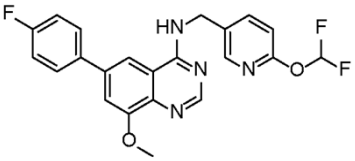
(C_1-C_6)alquilo, preferentemente metilo,

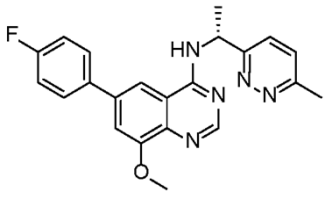
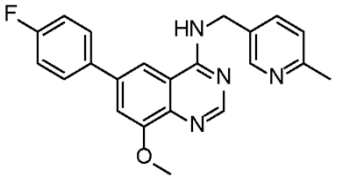
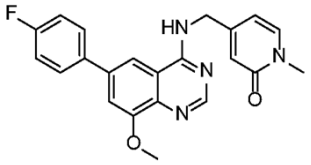
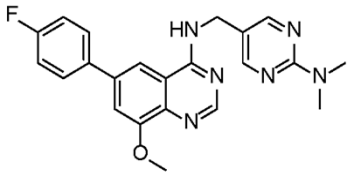
-OR^C en donde R^C es H o (C_1-C_6)alquilo, preferentemente metilo.

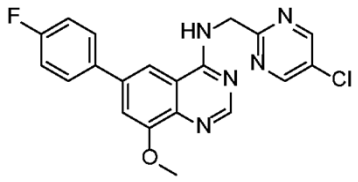
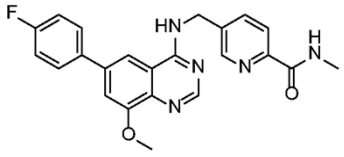
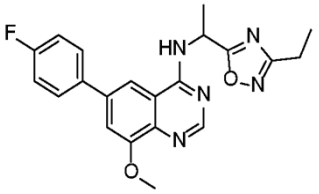
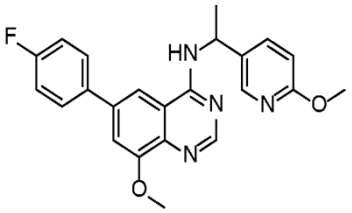
De acuerdo con modalidades específicas, la invención se refiere a al menos un compuesto como se lista en la Tabla 4 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

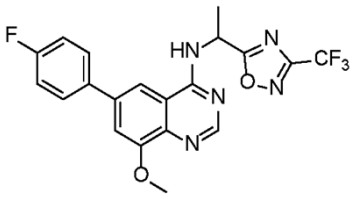
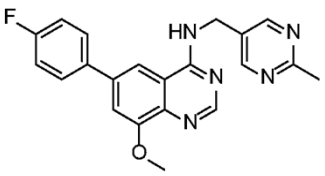
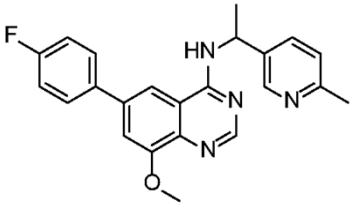
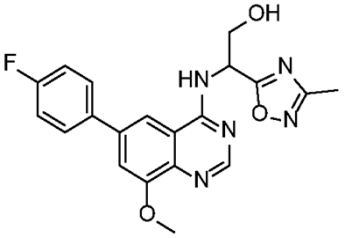
Tabla 4 Lista de compuestos preferidos que tienen la Fórmula (I)

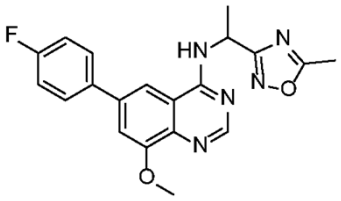
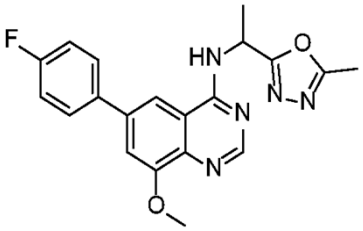
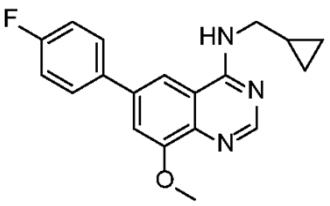
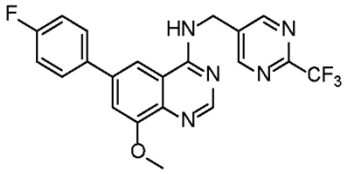
Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo 183		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 184		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)-amino)-quinazolin-2-ol

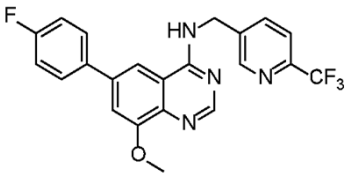
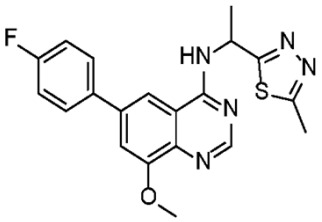
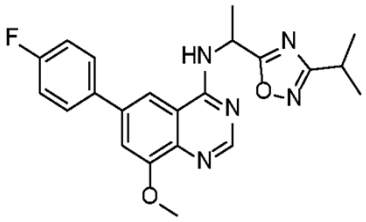
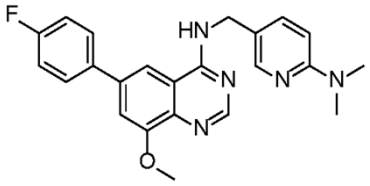
Ejemplo 185		(R)-6-(4-Fluorofenil)-2,8-dimetoxi-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 1		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 2		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((5-metilpiridin-2-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 3		N-((6-(Difluorometoxi)pirid in-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

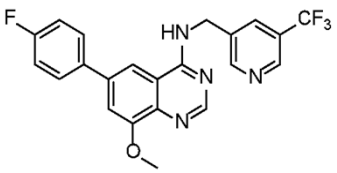
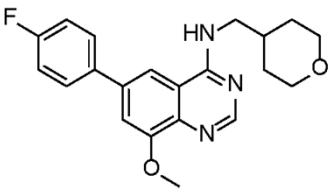
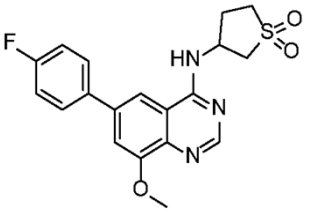
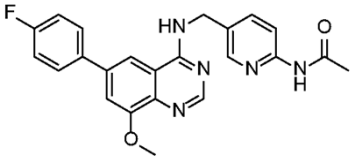
Ejemplo 4		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 5		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 6		4-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
Ejemplo 7		N-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

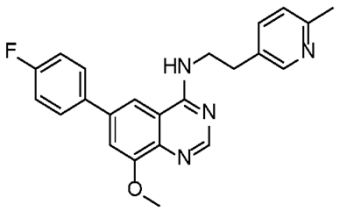
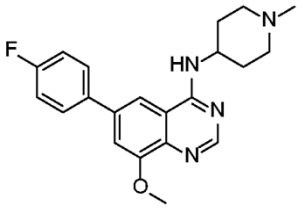
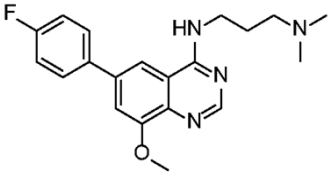
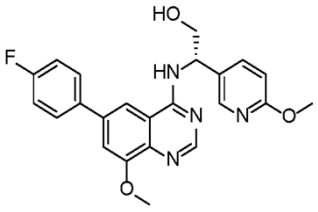
Ejemplo 8		N-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 9		5-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-N-metilpicolinamida
Ejemplo 10		N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 11		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina

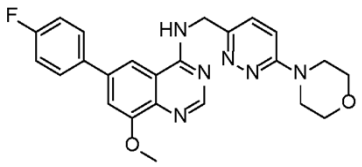
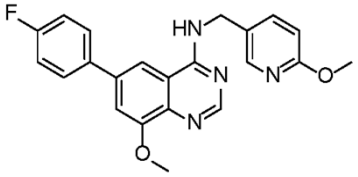
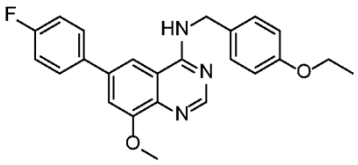
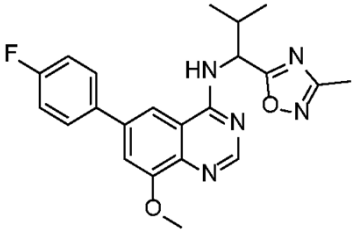
Ejemplo 12		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 13		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-metilpirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 14		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 15		2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol

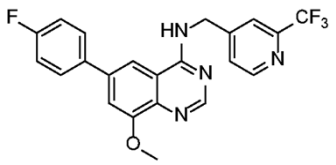
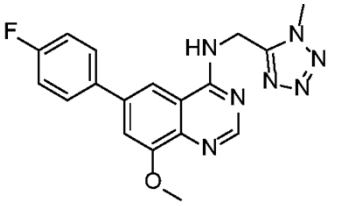
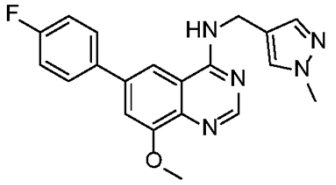
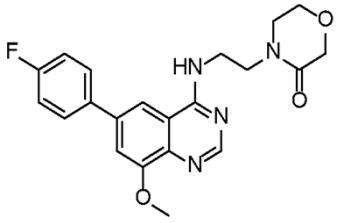
Ejemplo 16		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 18		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 17		N-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 19		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina

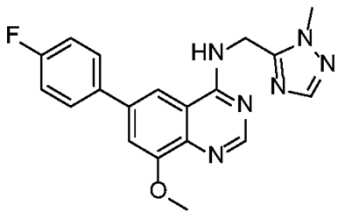
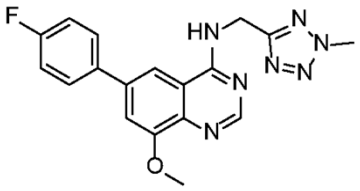
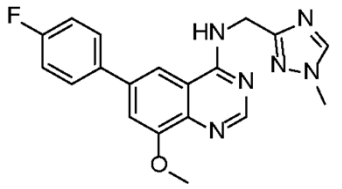
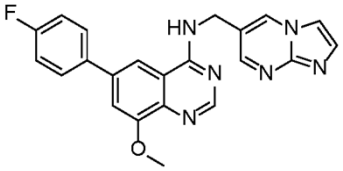
Ejemplo 20		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 21		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 22		6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 23		N-((6-(Dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

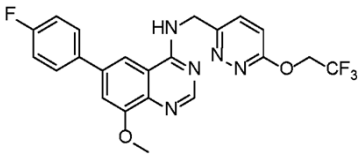
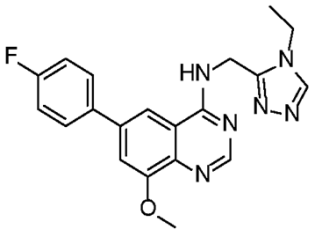
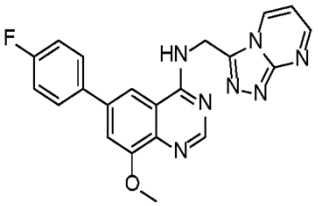
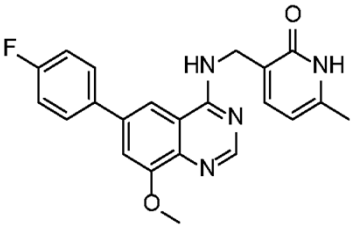
Ejemplo 24		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 25		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 26		1,1-dióxido de 3-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidrotiofen
Ejemplo 27		N-(5-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)piridin-2-il)acetamida

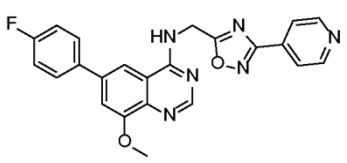
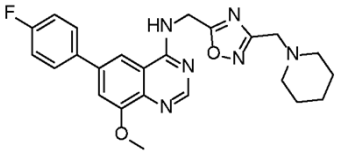
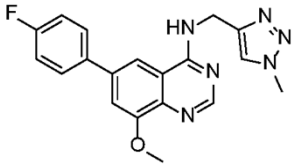
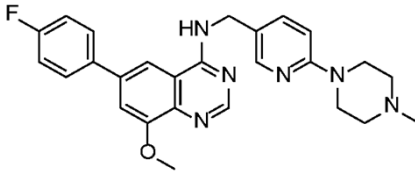
Ejemplo 28		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 29		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 30		N1-(6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina
Ejemplo 31		(S)-2-((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol

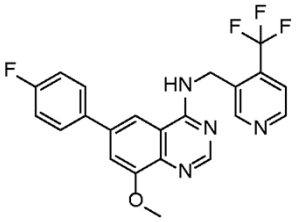
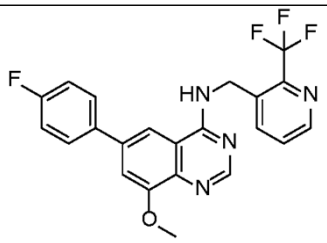
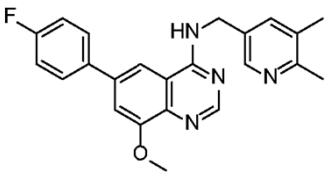
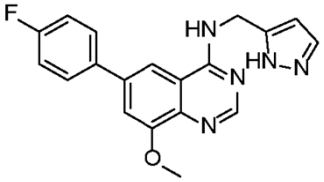
Ejemplo 32		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-morfolinopiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 33		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 34		N-(4-etoxibencil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 35		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)quinazolin-4-amina

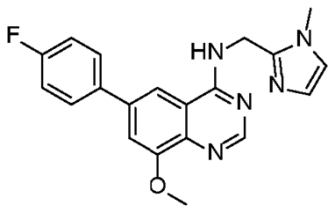
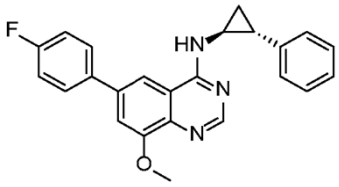
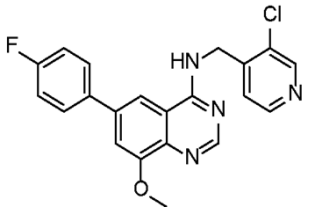
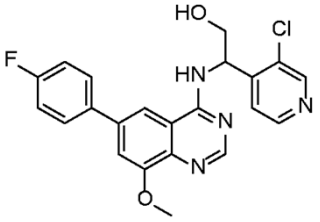
Ejemplo 36		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 38		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 39		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 41		4-(2-((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)morfolin-3-ona

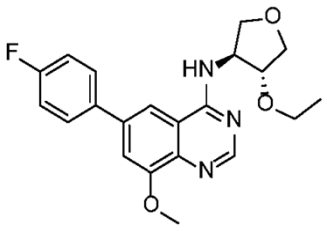
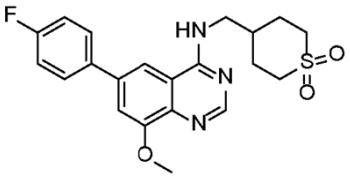
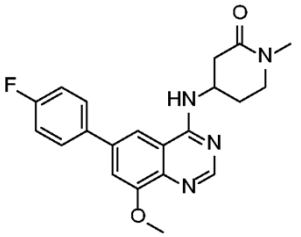
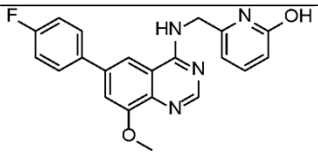
Ejemplo 42		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 43		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 44		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 45		6-(4-Fluorofenil)-N-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilmetil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

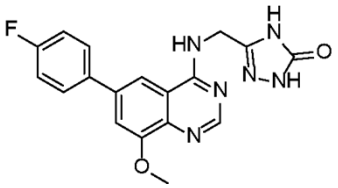
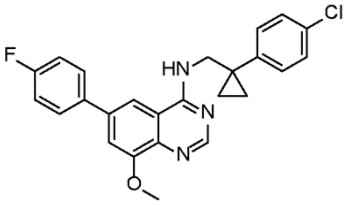
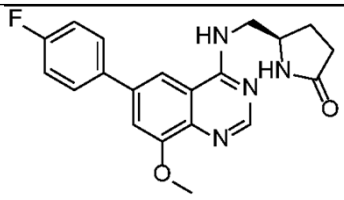
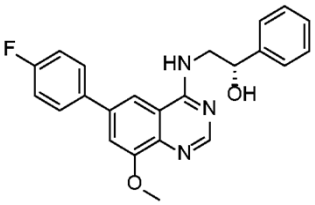
Ejemplo 46		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 47		N-((4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 48		N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-ilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 49		3-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

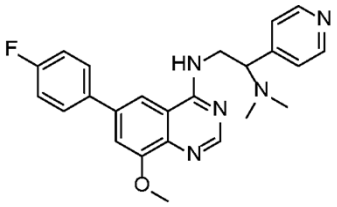
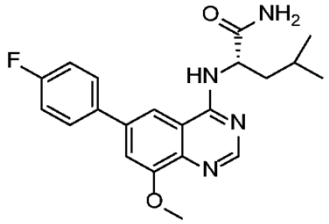
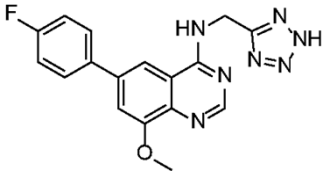
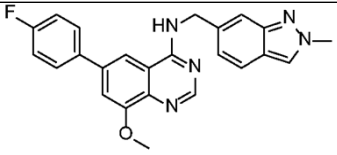
Ejemplo 50		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 51		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 52		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 53		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

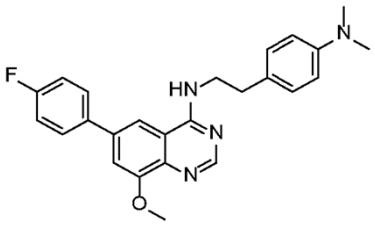
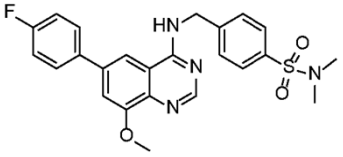
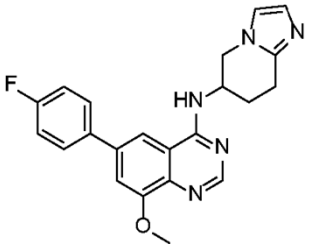
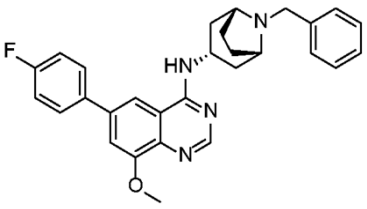
Ejemplo 54		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((4-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 55		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 56		N-((5,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 57		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]quinazolin-4-amina

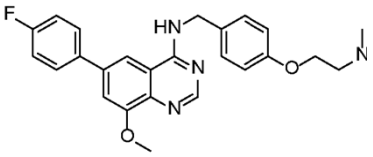
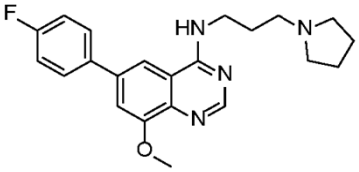
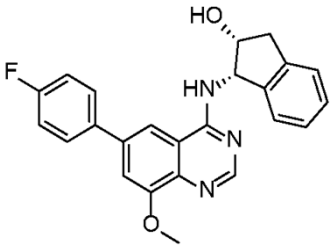
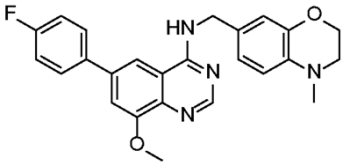
Ejemplo 58		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilimidazol-2-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 59		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-fenilciclopropil) quinazolin-4-amina
Ejemplo 60		N-[(3-cloro-4-piridil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 61		2-(3-cloro-4-piridil)-2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]etanol

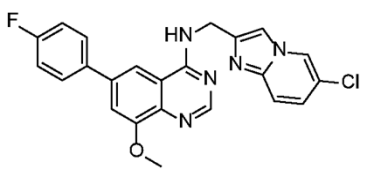
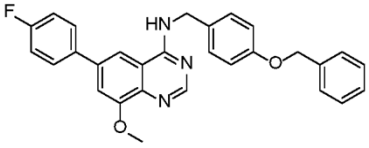
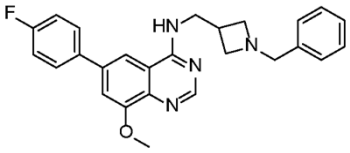
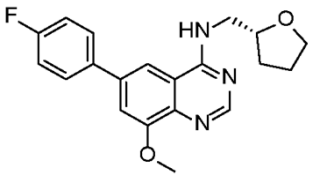
Ejemplo 62		N-[(3S,4R)-4-etoxitetrahidrofuran-3-il]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 63		N-[(1,1-dioxotian-4-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 64		4-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona
Ejemplo 65		6-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1H-piridin-2-ona

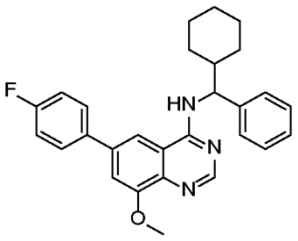
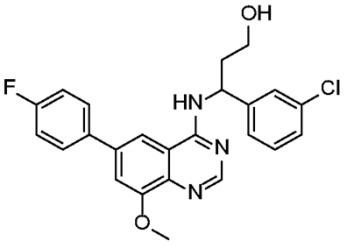
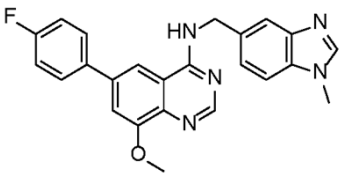
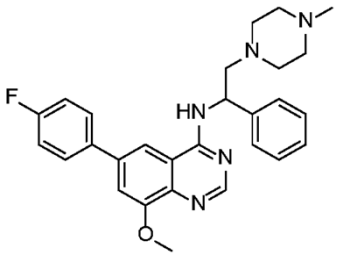
Ejemplo 66		3-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-ona
Ejemplo 67		N-[[1-(4-clorofenil)ciclopro-pil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 68		(5R)-5-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]pirro-lidin-2-ona
Ejemplo 69		(1S)-2-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-fenil-etanol

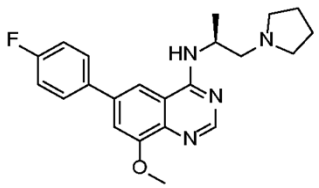
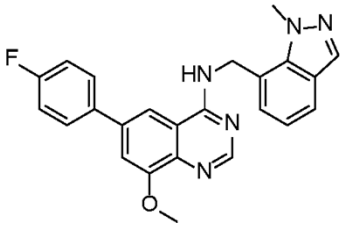
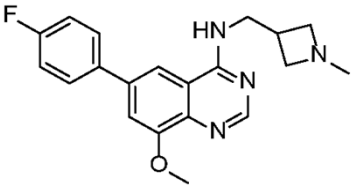
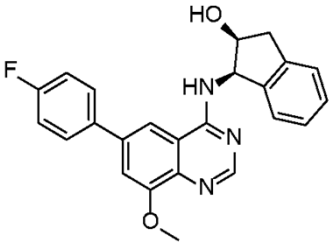
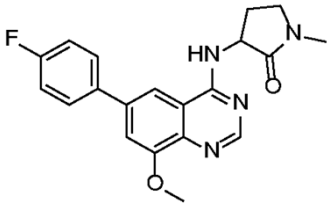
Ejemplo 70		N'-[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]-N,N-dimetil-1-(4-piridil)etano-1,2-diamina
Ejemplo 71		(2S)-2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-4-metil-pentanamida
Ejemplo 72		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(2H-tetrazol-5-ilmetil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 73		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(2-metilindazol-6-il)metil]quinazolin-4-amina

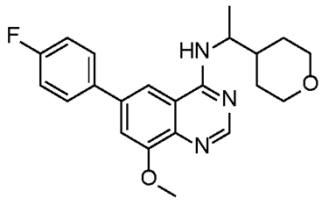
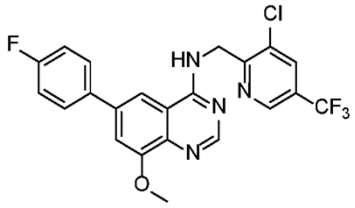
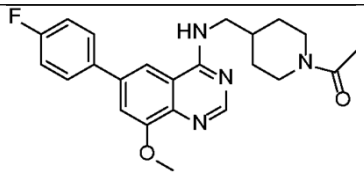
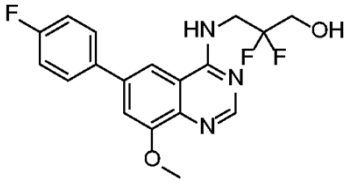
Ejemplo 74		N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 75		4-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
Ejemplo 76		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 77		N-[(1R,5S)-8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina

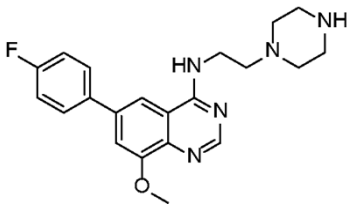
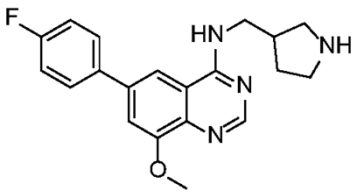
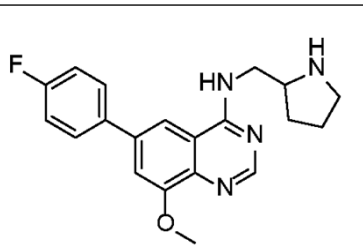
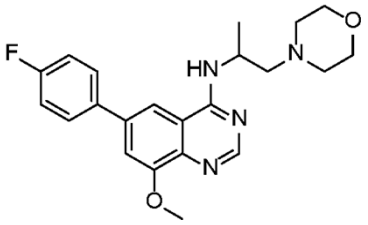
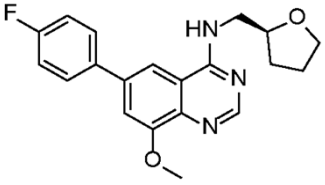
Ejemplo 78		N-[[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 79		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 80		(1S,2R)-1-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]indan-2-ol
Ejemplo 81		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il)metil]quinazolin-4-amina

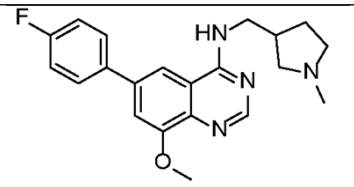
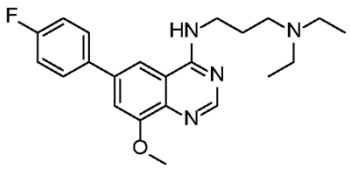
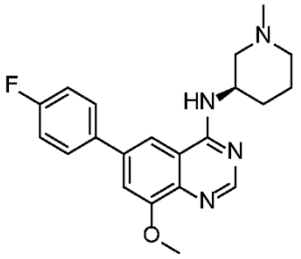
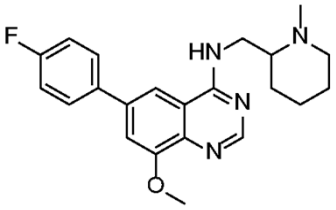
Ejemplo 82		N-[(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 83		N-[(4-benciloxifenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 84		N-[(1-bencilazetidin-3-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 85		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]quinazolin-4-amina

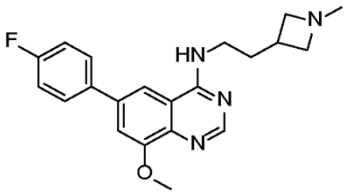
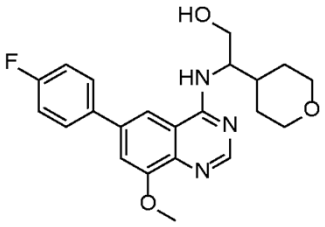
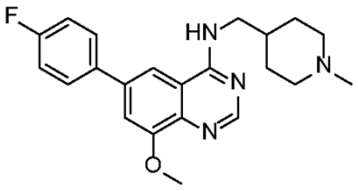
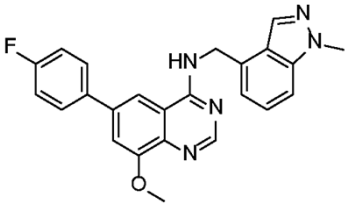
Ejemplo 86		N-[ciclohexil(fenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 87		3-(3-clorofenil)-3-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]propan-1-ol
Ejemplo 88		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilbencimidazol-5-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 89		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenil-etil]quinazolin-4-amina

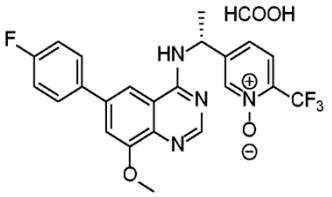
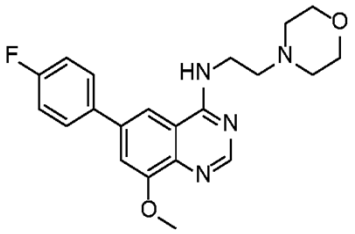
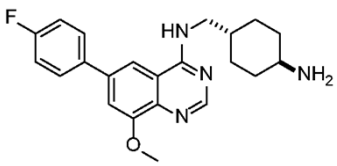
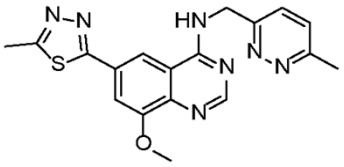
Ejemplo 90		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1S)-1-metil-2-pirrolidin-1-il-etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 91		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilindazol-7-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 92		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilazetidin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 93		(1R,2S)-1-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]indan-2-ol
Ejemplo 94		3-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-metil-pirrolidin-2-ona

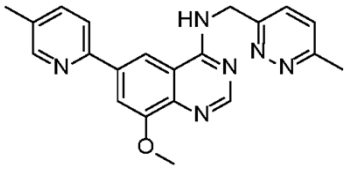
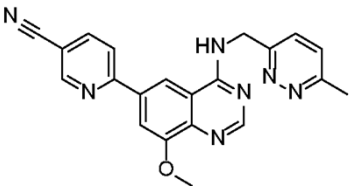
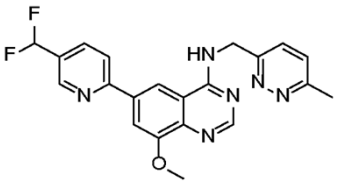
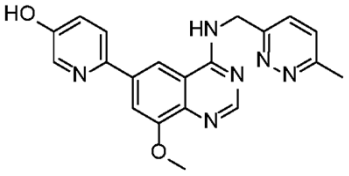
Ejemplo 95		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-tetrahidropiran-4-iletil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 96		N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 97		1-[4-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1-piperidil]etanona
Ejemplo 98		2,2-difluoro-3-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]propan-1-ol

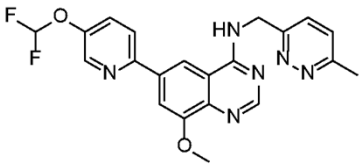
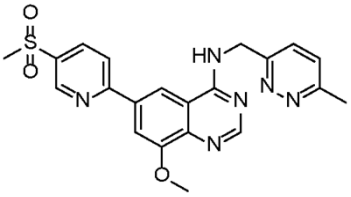
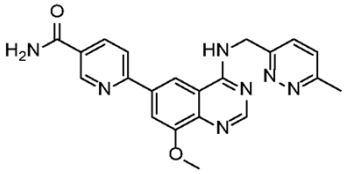
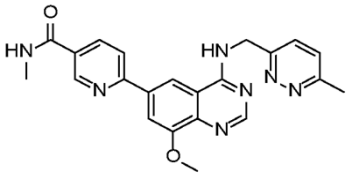
Ejemplo 99		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-piperazin-1-iletil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 100		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(pirrolidin-3-ilmetil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 101		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(pirrolidin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 102		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-morfolino-etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 103		(S)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)quinazolin-4-amina

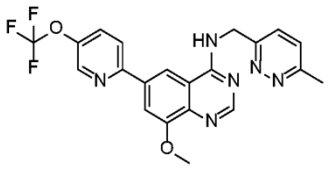
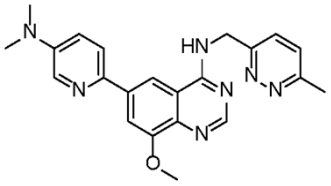
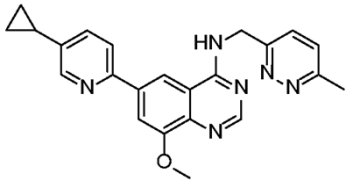
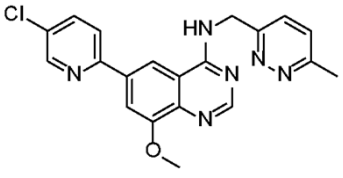
Ejemplo 104		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 105		N1,N1-dietil-N3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)propano-1,3-diamina
Ejemplo 106		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metilpiperidina-3-il)quinazolina-4-amina
Ejemplo 107		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)quinazolin-4-amina

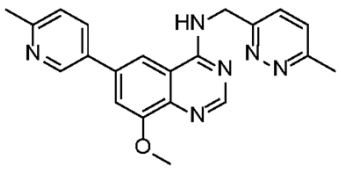
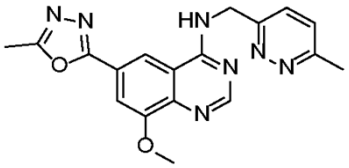
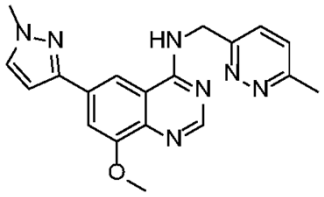
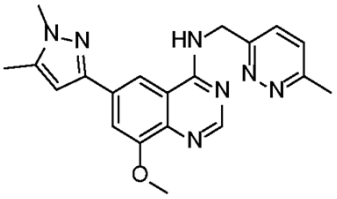
Ejemplo 108		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(1-metilazetidin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 109		Formiato de 2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-2-tetrahidropiran-4-il-etanol
Ejemplo 110		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metil-4-piperidil)metil] quinazolin-4-amina
Ejemplo 111		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilindazol-4-il)metil]quinazolin-4-amina

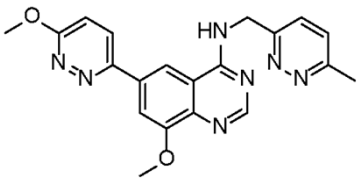
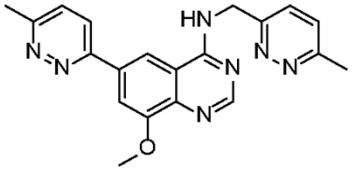
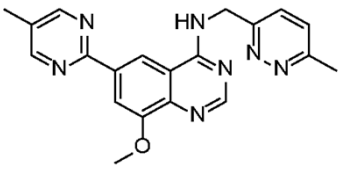
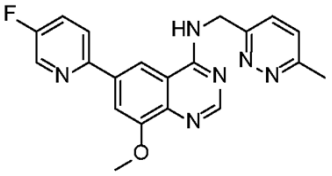
Ejemplo 112		Formiato 1-óxido de (R)-5-(1-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil) piridina
Ejemplo 113		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-morfolinoetil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 114		N-(((1r,4r)-4-aminociclohexil) metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 115		8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

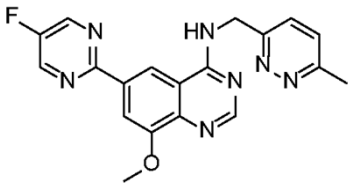
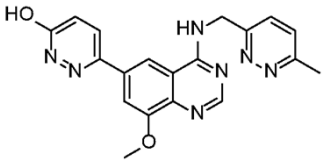
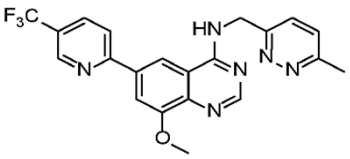
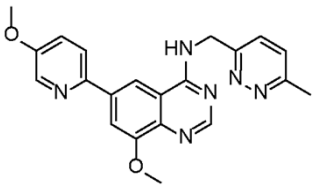
Ejemplo 116		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 117		6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)nicotinonitrilo
Ejemplo 118		6-(5-(Difluorometil)piridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 119		6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)piridin-3-ol

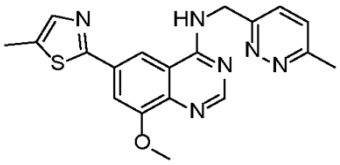
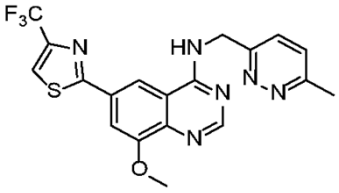
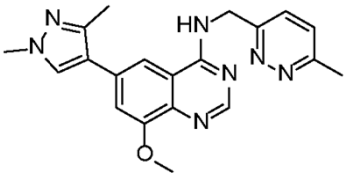
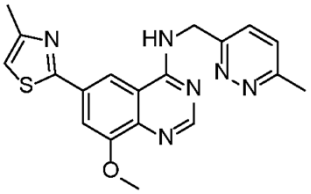
Ejemplo 120		6-(5-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 121		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 122		6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)nicotinamida
Ejemplo 123		6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino)quinazolin-6-il)-N-metilnicotinamida

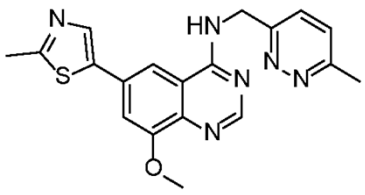
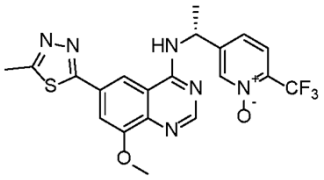
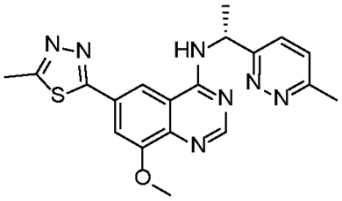
Ejemplo 124		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 125		6-[5-(Dimetilamino)-2-piridil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 126		6-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 127		6-(5-cloropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

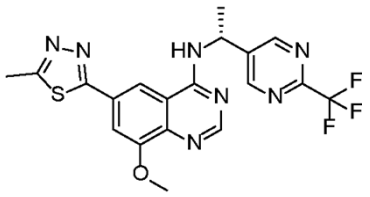
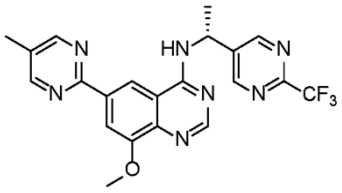
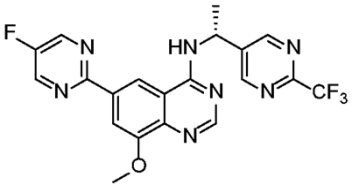
Ejemplo 128		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 129		8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 130		8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 131		6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

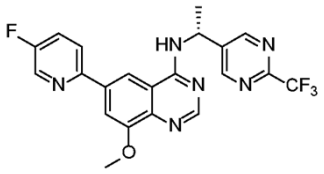
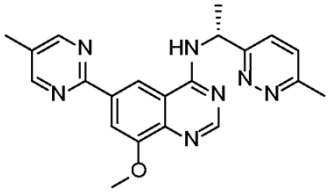
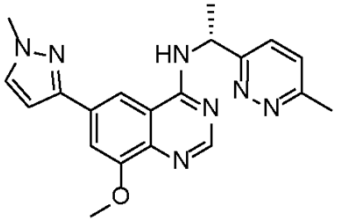
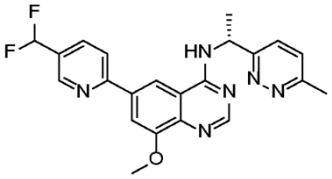
Ejemplo 132		8-metoxi-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 133		8-metoxi-6-(6-metilpiridazin-3-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 134		8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 135		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina

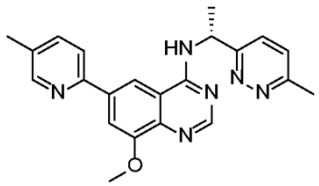
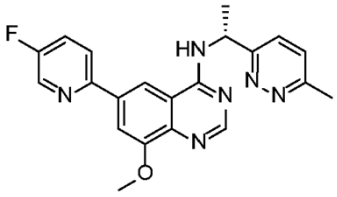
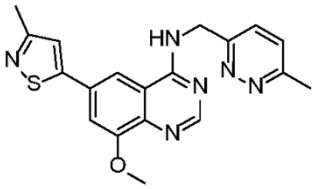
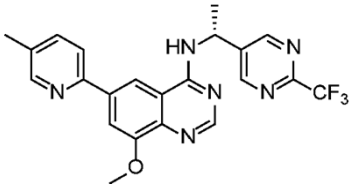
Ejemplo 136		6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 137		6-[8-metoxi-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-6-il]piridazin-3-ol
Ejemplo 138		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil) piridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 139		8-metoxi-6-(5-metoxipiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

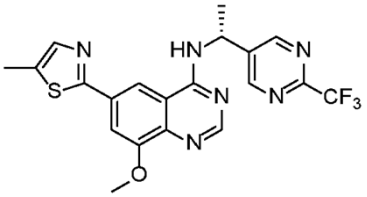
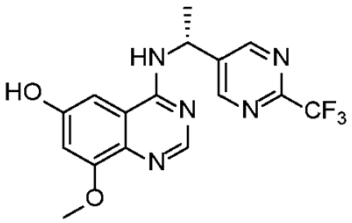
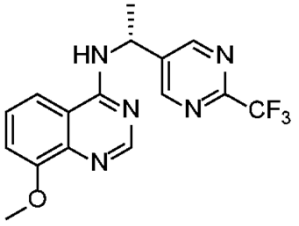
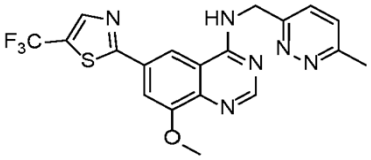
Ejemplo 140		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 141		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 142		6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 143		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina

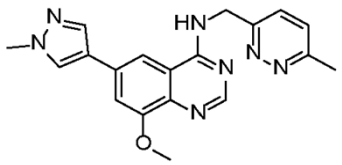
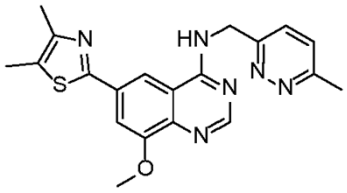
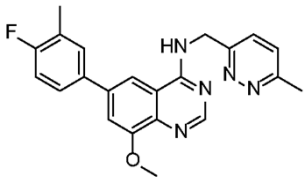
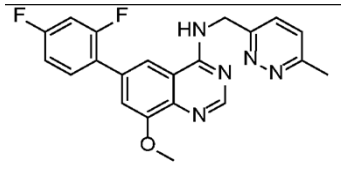
Ejemplo 144		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2-metiltiazol-5-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 145		1-óxido de (R)-5-(1-((8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil) piridina
Ejemplo 146		(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina

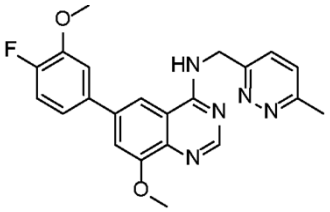
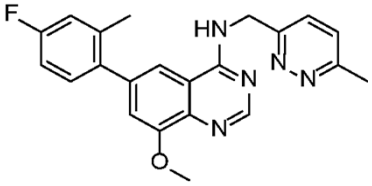
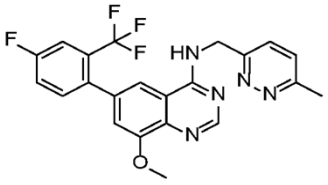
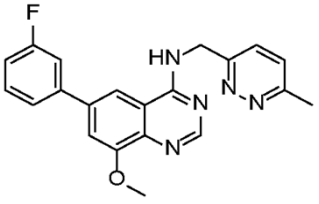
Ejemplo 147		(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 148		8-Metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 149		6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina

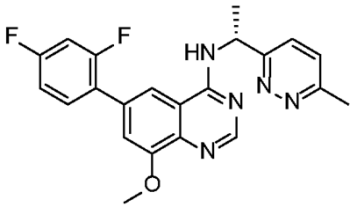
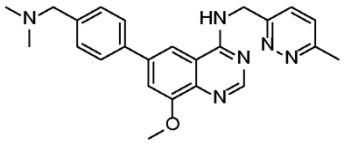
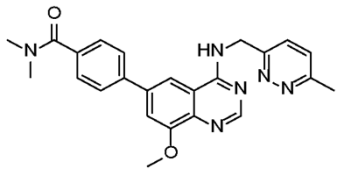
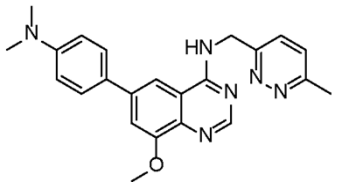
Ejemplo 150		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 151		8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 152		8-metoxi-6-(1-metilpirazol-3-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 153		6-[5-(Difluorometil)-2-piridil]-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina

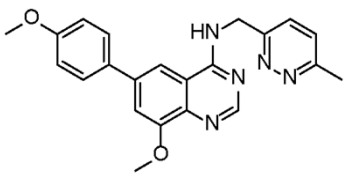
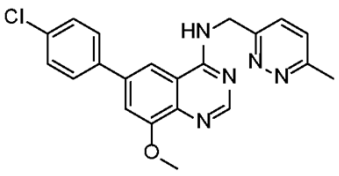
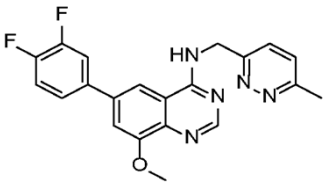
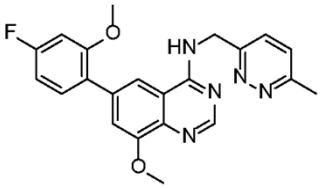
Ejemplo 154		8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 155		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 156		8-metoxi-6-(3-metilisotiazol-5-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 157		(R)-8-metoxi-6-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

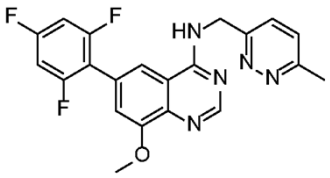
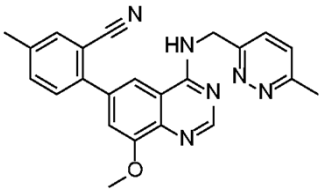
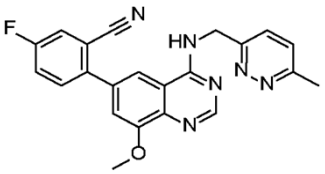
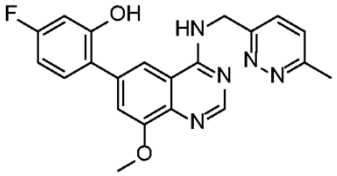
Ejemplo 158		(R)-8-metoxi-6-(5-metiltiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 159		(R)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-6-ol
Ejemplo 160		(R)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 161		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil) tiazol-2-il)quinazolin-4-amina

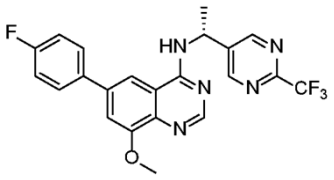
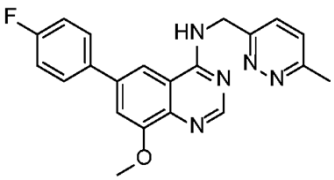
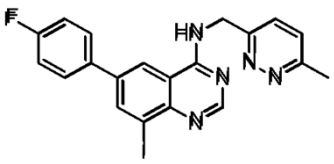
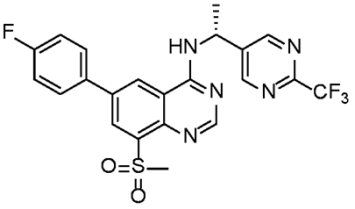
Ejemplo 163		8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 163a		6-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 164		6-(4-fluoro-3-metilfenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 165		6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

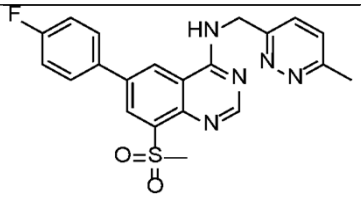
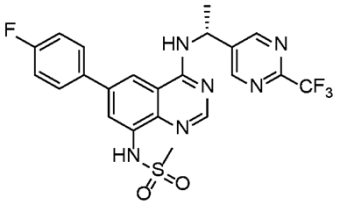
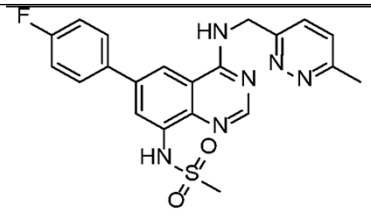
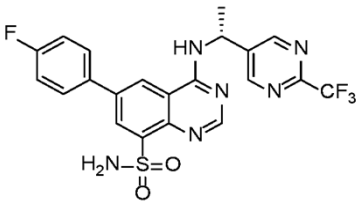
Ejemplo 166		6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 167		6-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 168		6-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 169		6-(3-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

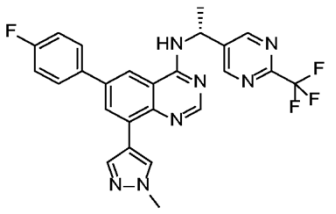
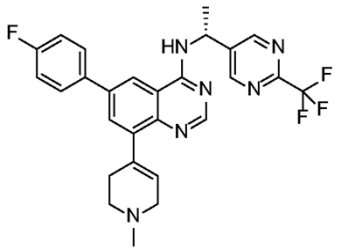
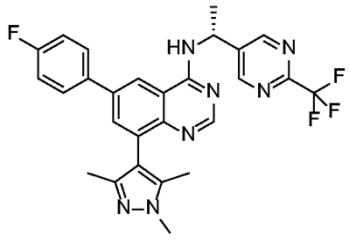
Ejemplo 170		6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 171		Formiato de 6-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 172		4-[8-metoxi-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida
Ejemplo 173		6-[4-(dimetilamino)fenil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina

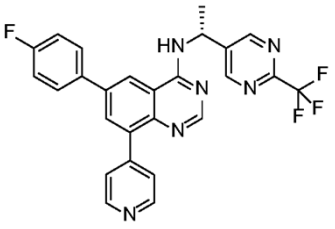
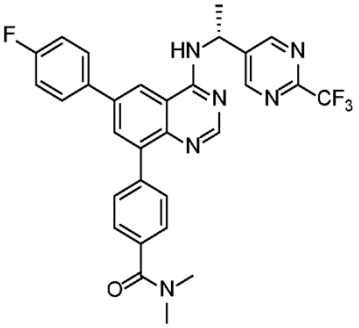
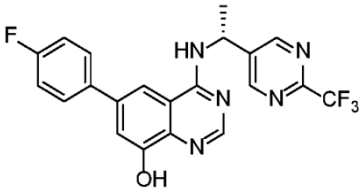
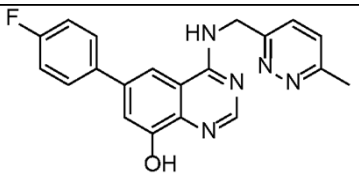
Ejemplo 174		8-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 175		6-(4-clorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 176		6-(3,4-Difluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 176a		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

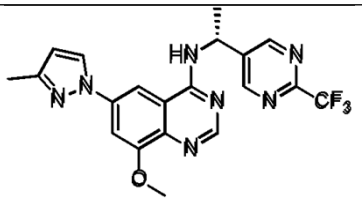
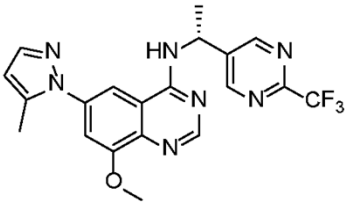
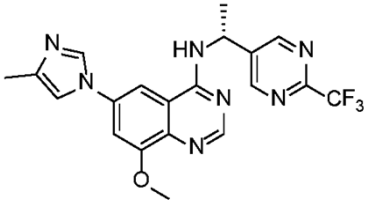
Ejemplo 177		8-Metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2,4,6-trifluorofenil) quinazolin-4-amina
Ejemplo 178		2-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)-5-metilbenzonitrilo
Ejemplo 179		5-fluoro-2-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)benzonitrilo
Ejemplo 180		5-fluoro-2-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)fenol

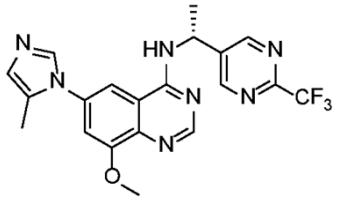
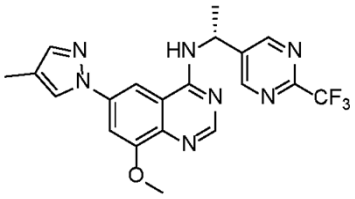
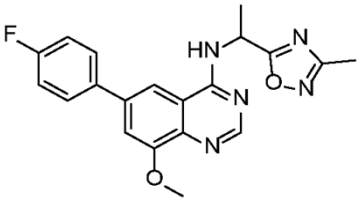
Ejemplo 181		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 182		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 187		6-(4-fluorofenil)-8-yodfo-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 188		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metilsulfonil-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)-quinazolin-4-amina

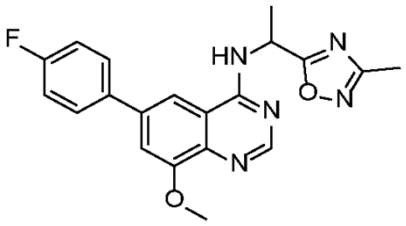
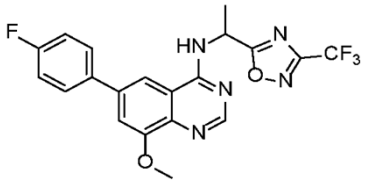
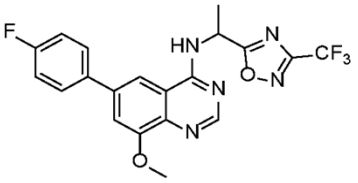
Ejemplo 189		6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-8-(metilsulfonil) quinazolin-4-amina
Ejemplo 190		(R)-N-(6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-8-il)metanosulfonamida
Ejemplo 191		N-(6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)metanosulfonamida
Ejemplo 192		(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolina-8-sulfonamida

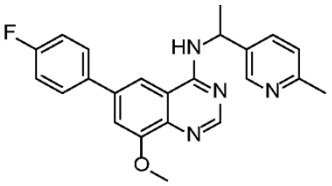
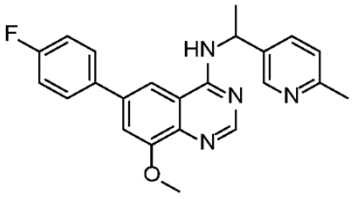
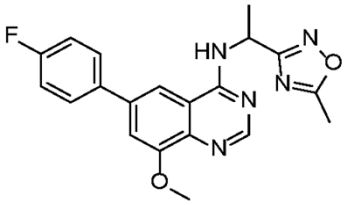
Ejemplo 193		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 194		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 195		(R)-6-(4-Fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina

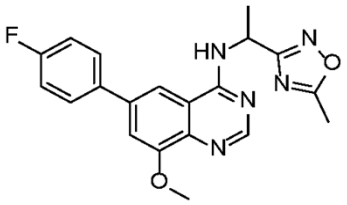
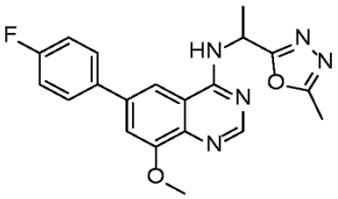
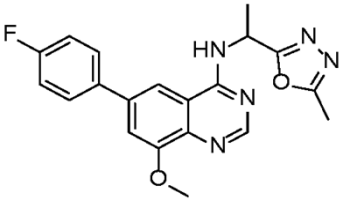
Ejemplo 196		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-(piridin-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 197		(R)-4-(6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida
Ejemplo 198		(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino)-quinazolin-8-ol
Ejemplo 199		6-(4-fluorofenil)-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-8-ol

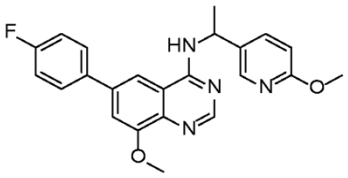
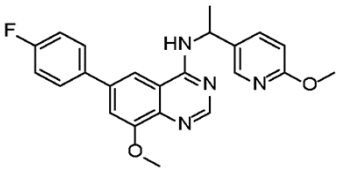
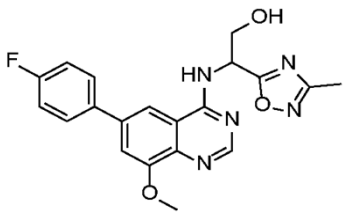
Ejemplo 223		((R)-8-metoxi-6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 224		(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 225		(R)-8-Metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

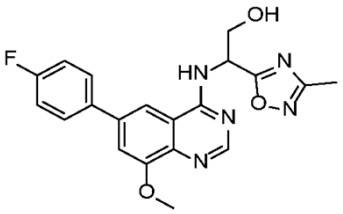
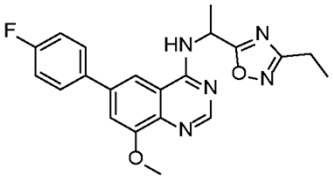
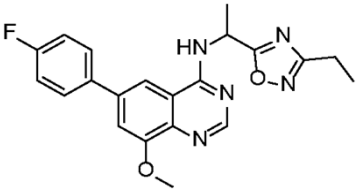
Ejemplo 226		(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 227		(R)-8-Metoxi-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 255		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

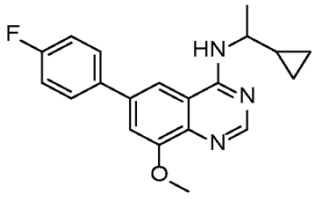
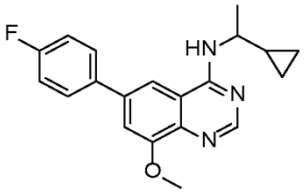
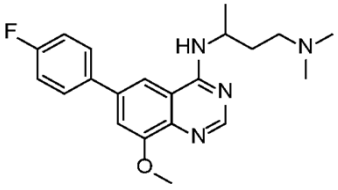
Ejemplo 256		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 257		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 258		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

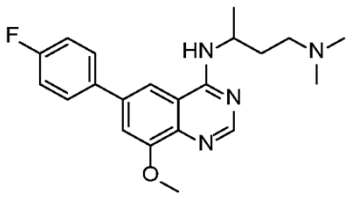
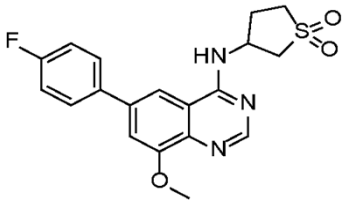
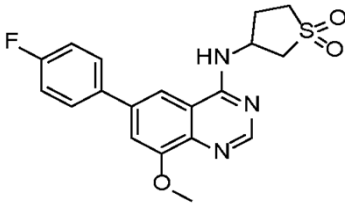
Ejemplo 259		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 260		enantiómero simple 2 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 261		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina

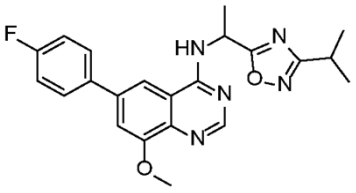
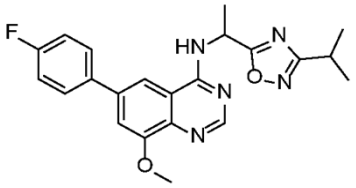
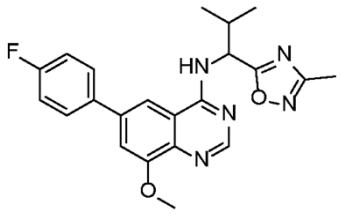
Ejemplo 262		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 263		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 264		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina

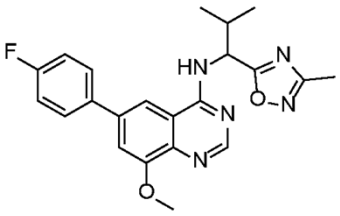
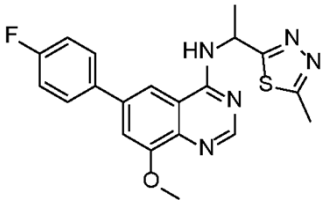
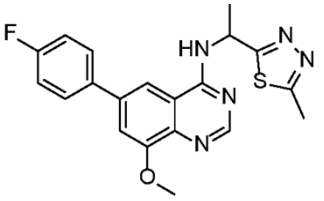
Ejemplo 265		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 266		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 267		enantiómero simple 1 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol

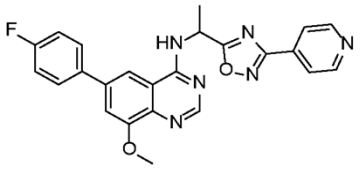
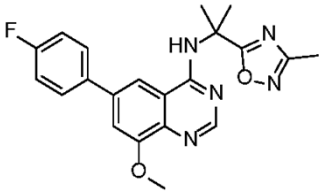
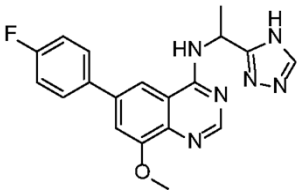
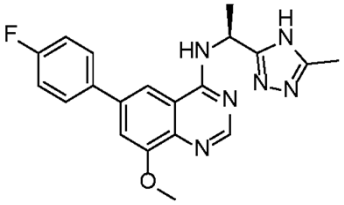
Ejemplo 268		enantiómero simple 2 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol
Ejemplo 269		enantiómero simple 1 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 270		enantiómero simple 2 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

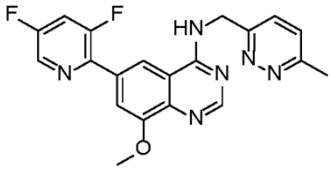
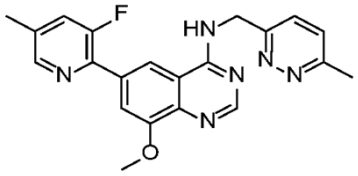
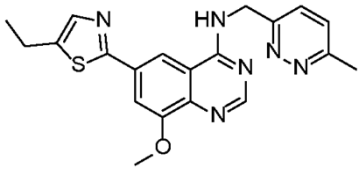
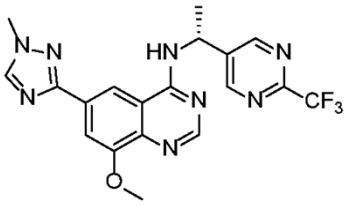
Ejemplo 271		enantiómero simple 1 de N-(1-ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 272		enantiómero simple 2 de N-(1-ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 273		Enantiómero simple de N3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N1,N1-dimetilbutano-1,3-diamina

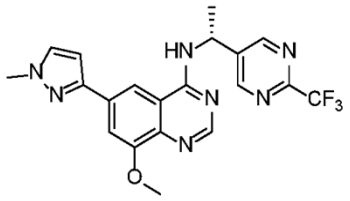
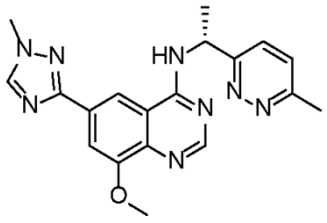
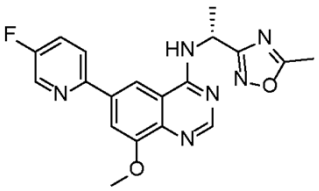
Ejemplo 274		enantiómero simple 2 de N3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N1,N1-dimetilbutano-1,3-diamina
Ejemplo 275		1,1-dióxido de enantiómero simple 1 de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-N-mrtoxiquinazolin-4-il)amino) tetrahidrotiofen
Ejemplo 276		1,1-dióxido de enantiómero simple 2 de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-N-mrtoxiquinazolin-4-il)amino) tetrahidrotiofen

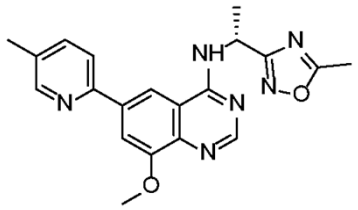
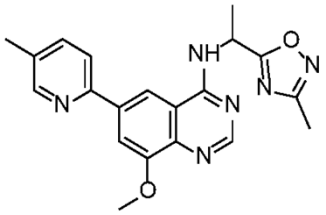
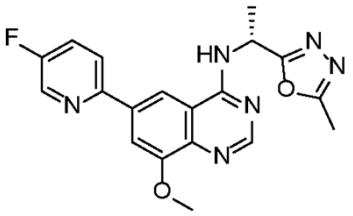
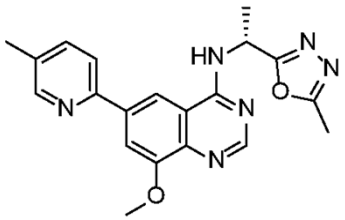
Ejemplo 277		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 278		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 279		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil] quinazolin-4-amina

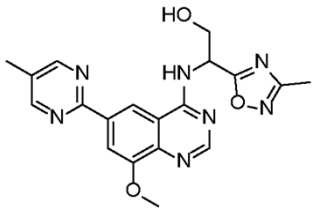
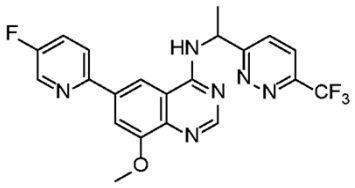
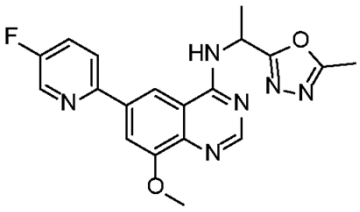
Ejemplo 280		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 281		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 282		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina

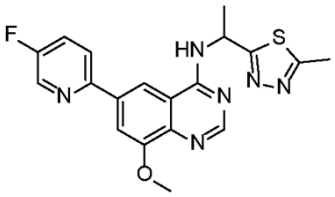
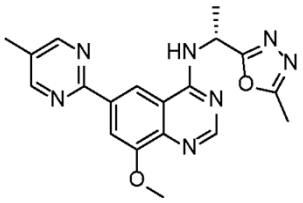
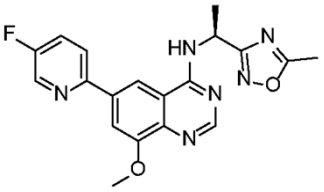
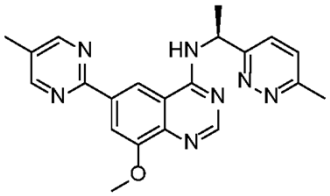
Ejemplo 291		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 293		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 294		(rac)-N-(1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 295		(S)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 296		6-(3,5-difluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 297		6-(3-Fluoro-5-metil-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina
Ejemplo 298		6-(5-etiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 299		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 300		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 301		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 315		(R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 316		(R)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 317		8-metoxi-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 318		6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 319		8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 320		2-((8-metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol
Ejemplo 321		6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 322		6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 323		6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 324		8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 325		(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 326		8-metoxi-N-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina

En una modalidad preferida adicional, la invención se dirige al compuesto de la fórmula (I) en donde

Z es arilo, en donde cualquiera de este arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, halo, CN,

R_1 es H;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de heteroaril-(C_1-C_4)alquil-, (C_3-C_8)heterocicloalquil-(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, en donde cualquiera de este alquilo, heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, oxo, R^AO-, arilo, $(R^AR^B)N$- y halo;

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente de H o se seleccionan del grupo que consiste de (C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_6)haloalquilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de $-OR^D$, R^CSO_2, halo y $-NHSO_2R^C$, heteroarilo, heterocicloalquilo, en donde cualquiera de estos heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, $-C(O)N(R^AR^B)$;

J es H o se selecciona del grupo que consiste de OR^C;

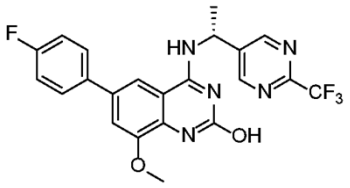
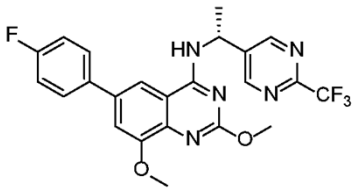
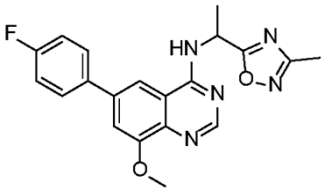
R^C es H, o seleccionado del grupo que consiste de (C_1-C_6)alquilo, N- (R^AR^B);

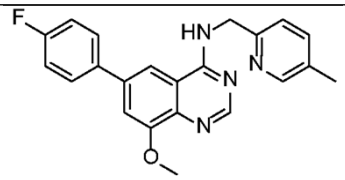
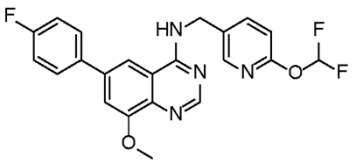
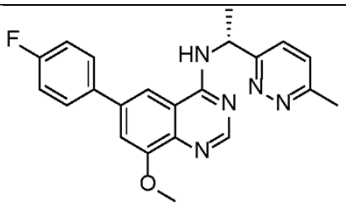
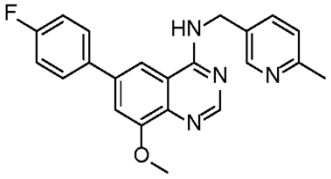
R^D es H o (C_1-C_6)alquilo.

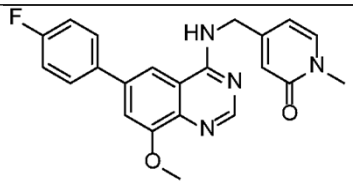
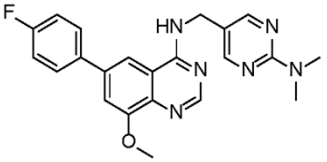
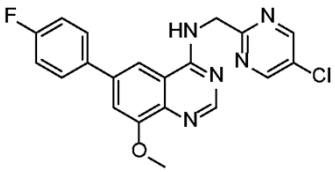
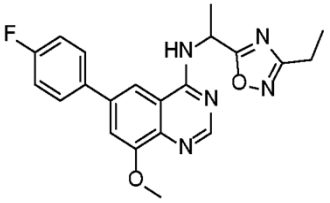
De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere a al menos un compuesto de la Tabla 5,

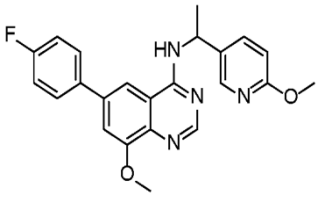
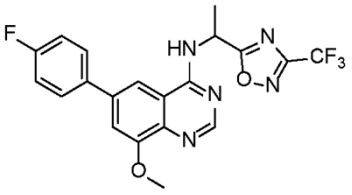
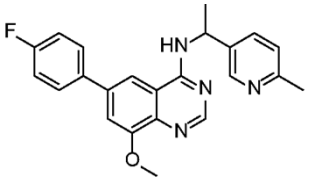
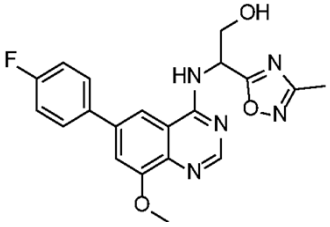
seleccionado de:

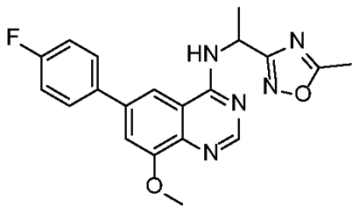
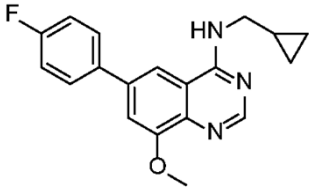
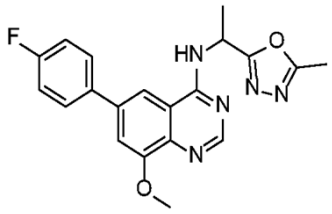
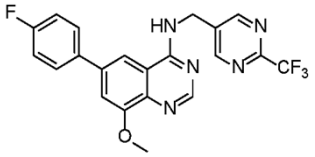
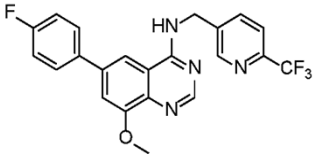
Tabla 5 Lista de compuestos preferidos que tienen la Fórmula (I)

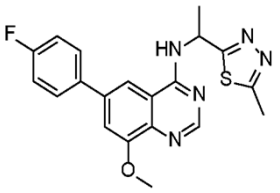
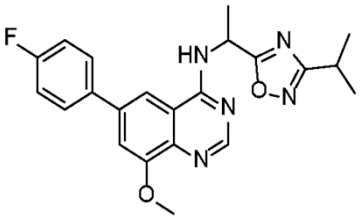
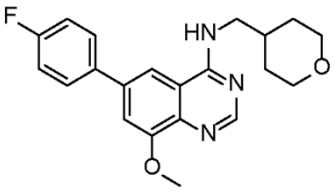
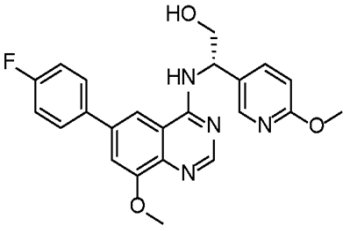
Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo 184		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)-amino)-quinazolin-2-ol
Ejemplo 185		(R)-6-(4-Fluorofenil)-2,8-dimetoxi-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 1		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

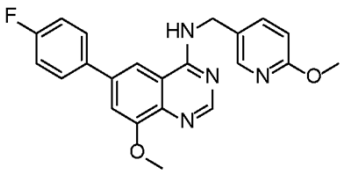
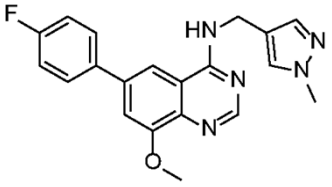
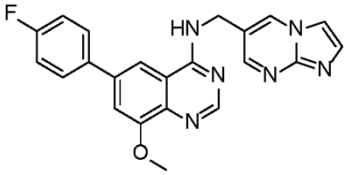
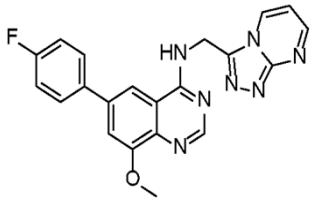
Ejemplo 2		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((5-metilpiridin-2-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 3		N-((6-(Difluorometoxi) piridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 4		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 5		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

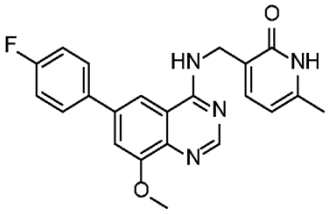
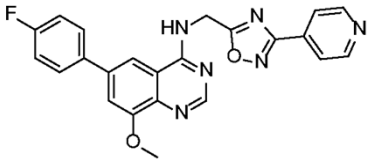
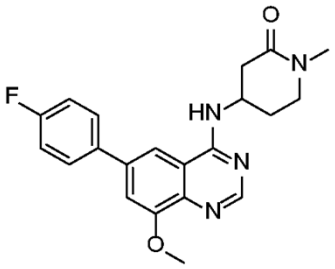
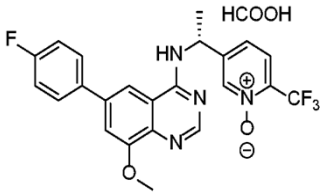
Ejemplo 6		4-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
Ejemplo 7		N-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 8		N-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 10		N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

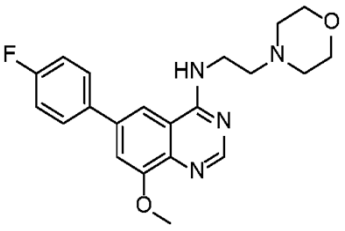
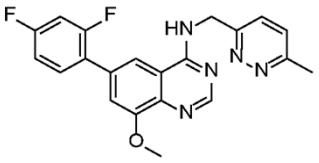
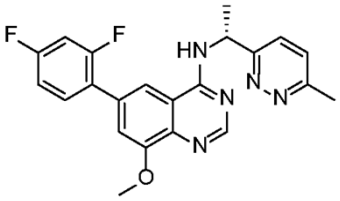
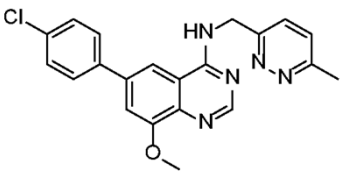
Ejemplo 11		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 12		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 14		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 15		2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol

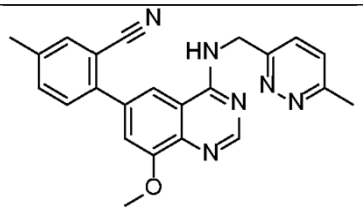
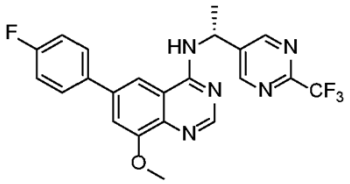
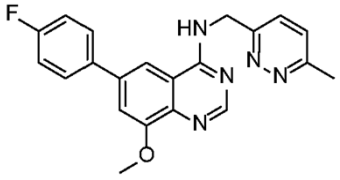
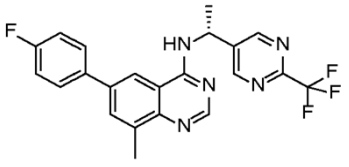
Ejemplo 16		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 17		N-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 18		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 19		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 20		6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

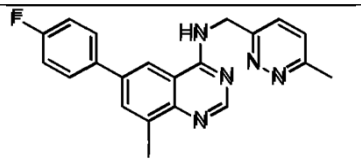
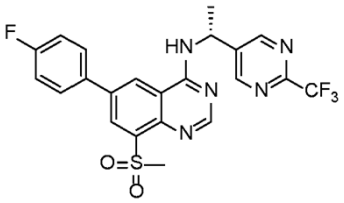
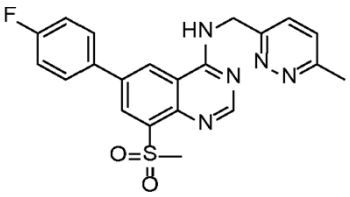
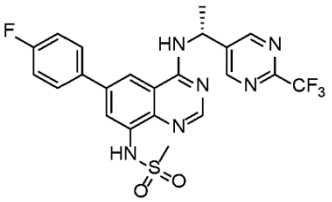
Ejemplo 21		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 22		6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 25		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 31		(S)-2-((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol

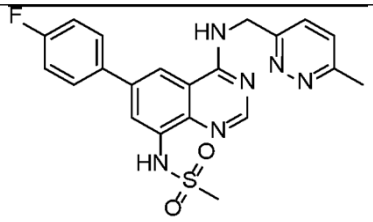
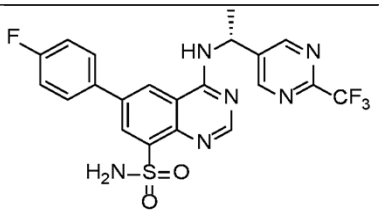
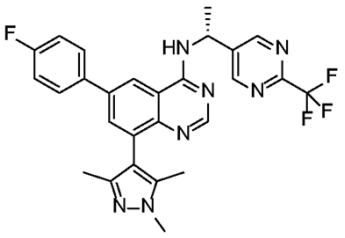
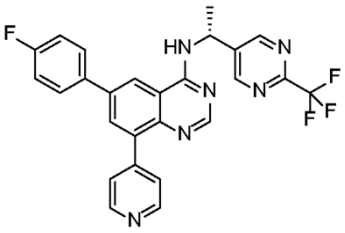
Ejemplo 33		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(metoxipiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 39		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 45		6-(4-Fluorofenil)-N-(imidazol[1,2a] pirimidin-6-ilmetil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 48		N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-ilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

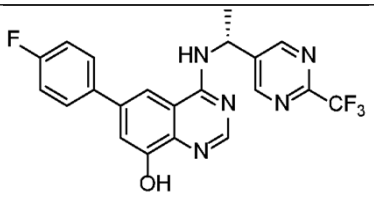
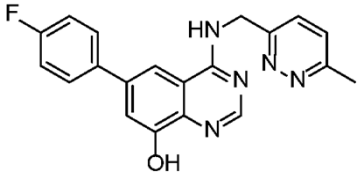
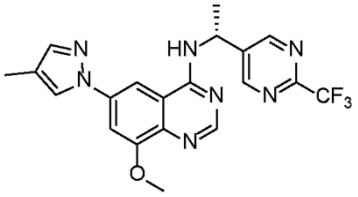
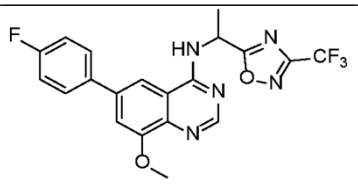
Ejemplo 49		3-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona
Ejemplo 50		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 64		4-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona
Ejemplo 112		Formiato 1-óxido de (R)-5-(1-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil) piridina

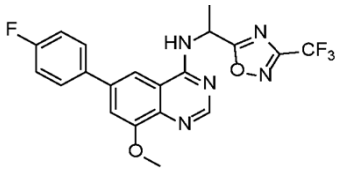
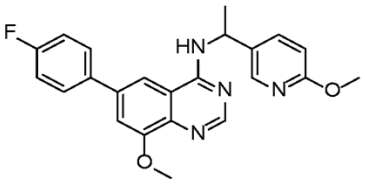
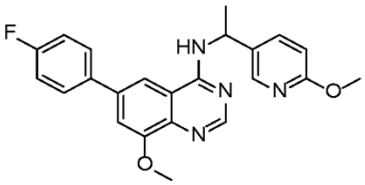
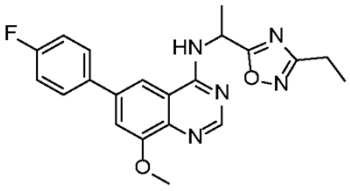
Ejemplo 113		6-(4-fluorofenil)-8-N-(2-morfolinoetil) quinazolin-4-amina
Ejemplo 165		6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 170		6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 175		6-(4-clorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

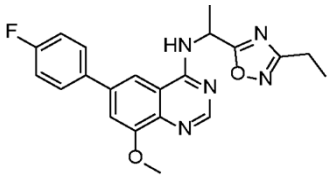
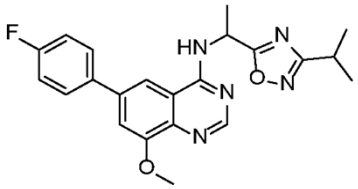
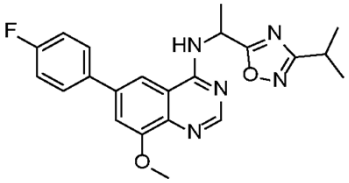
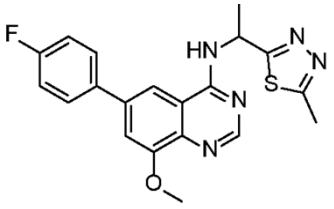
Ejemplo 178		2-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)-5-metilbenzonitrilo
Ejemplo 181		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 182		6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 186		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-yodo-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

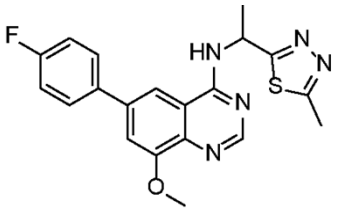
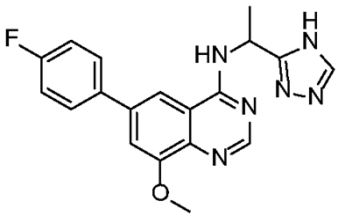
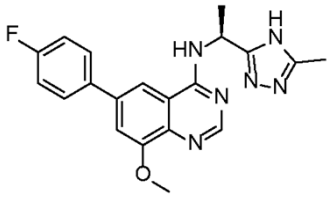
Ejemplo 187		6-(4-fluorofenil)-8-yodo-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 188		®-6-(4-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 189		6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-8-(metilsulfonil) quinazolin-4-amina
Ejemplo 190		(R)-N-(6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-il)metanosulfonamida

Ejemplo 191		N-(6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)metanosulfonamida
Ejemplo 192		(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolina-8-sulfonamida
Ejemplo 195		(R)-6-(4-Fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 196		(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-(piridin-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 198		(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino)-quinazolin-8-ol
Ejemplo 199		6-(4-fluorofenil)-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-8-ol
Ejemplo 227		((R)-8-metoxi-6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 257		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 258		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 265		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 266		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 269		enantiómero simple 1 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-

		amina
Ejemplo 270		enantiómero simple 2 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 277		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 278		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 281		enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-

		tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 282		enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 294		(rac)-N-(1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina
Ejemplo 295		(S)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina

En una modalidad preferida adicional, la invención se dirige al compuesto de la fórmula (I) en donde

Z es heteroarilo, en donde cualquiera de este heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, halo, CN, $(C_1-$

C_6)haloalquilo;

R_1 es H;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de heteroaril-(C_1-C_4)alquil-,

en donde cualquiera de este alquilo, heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo y -oxo;

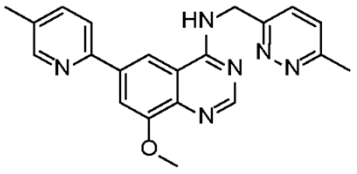
Y es $-OR^D$;

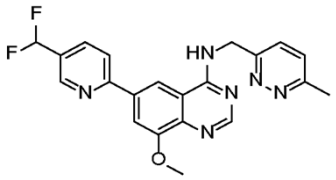
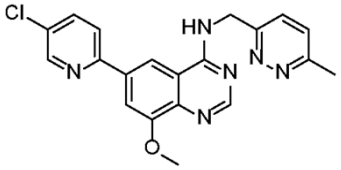
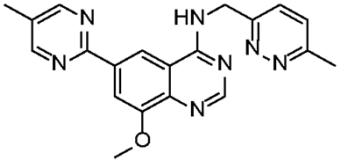
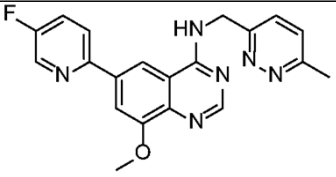
J es H;

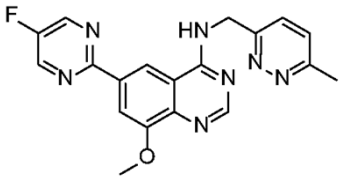
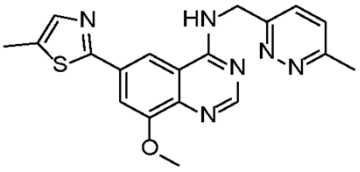
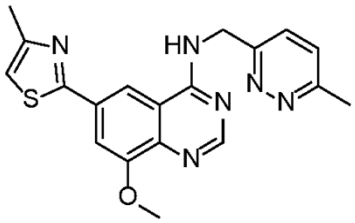
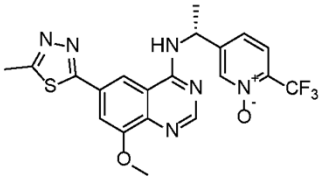
R^D es (C_1-C_6)alquilo.

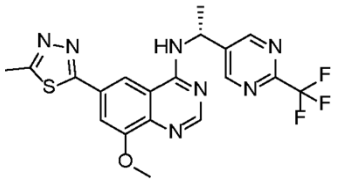
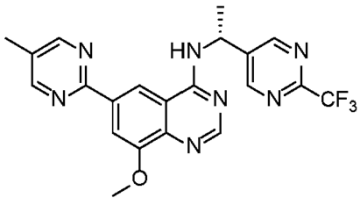
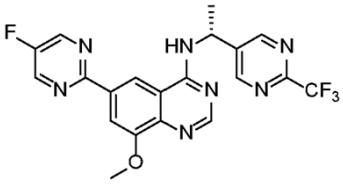
De acuerdo con una modalidad preferida, la invención se refiere a al menos un compuesto de la Tabla 6, seleccionado de:

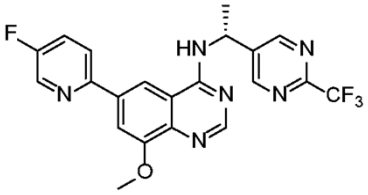
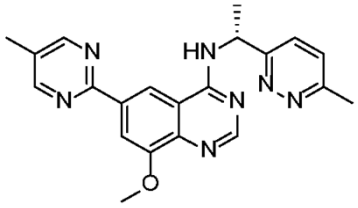
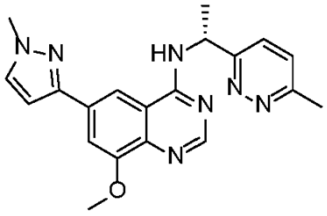
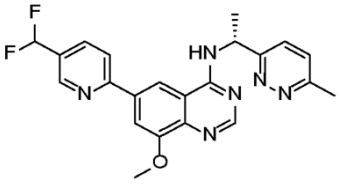
Tabla 6 Lista de compuestos preferidos que tienen la Fórmula (I)

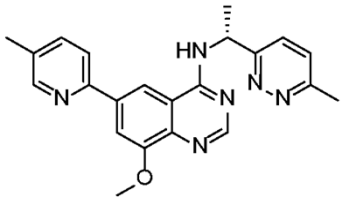
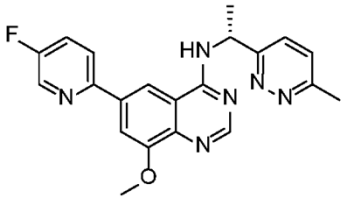
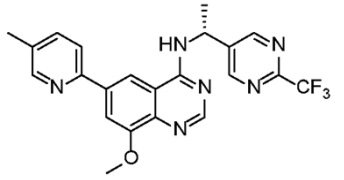
Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo 116		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina

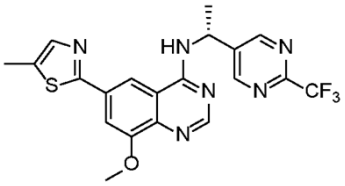
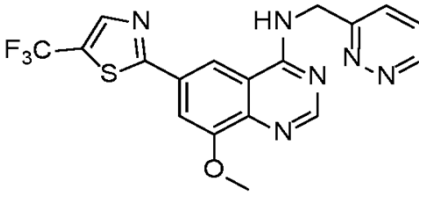
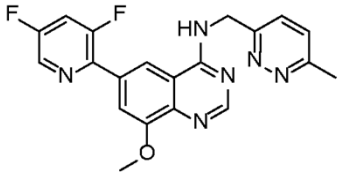
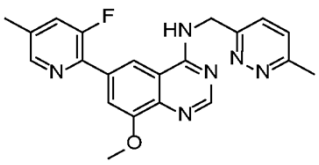
Ejemplo 118		6-(5-(Difluorometil) piridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 127		6-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 134		8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 135		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina

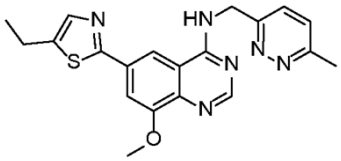
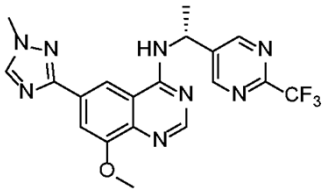
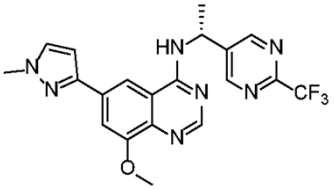
Ejemplo 136		6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 140		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 143		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 145		1-óxido de (R)-5-(1-((8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil)piridina

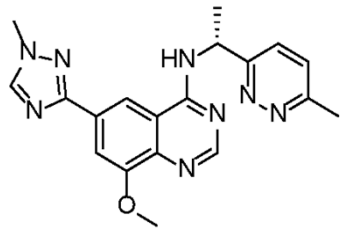
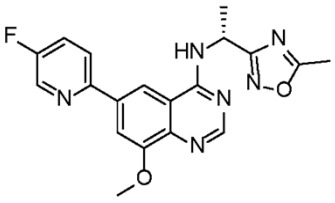
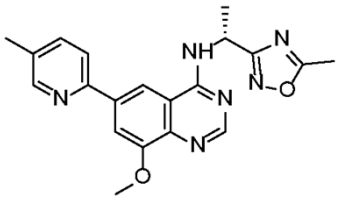
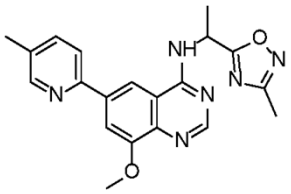
Ejemplo 147		(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 148		8-Metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 149		6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina

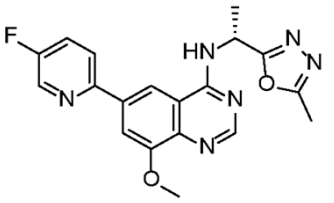
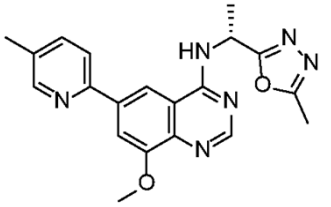
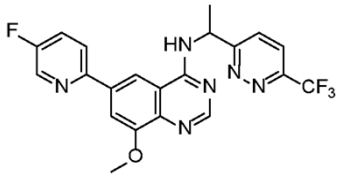
Ejemplo 150		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 151		8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 152		8-metoxi-6-(1-metilpirazol-3-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 153		6-[5-(Difluorometil)-2-piridil]-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina

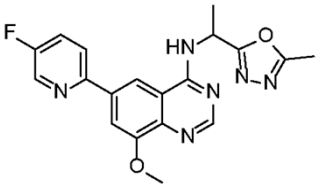
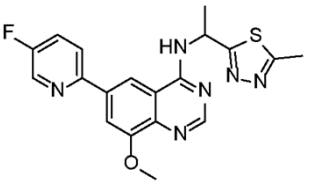
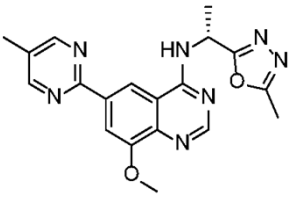
Ejemplo 154		8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 155		6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 157		(R)-8-metoxi-6-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

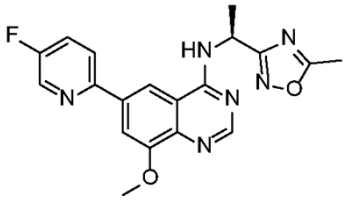
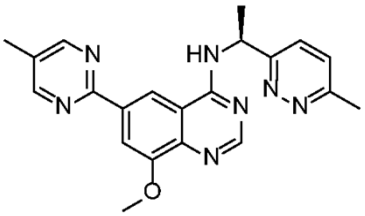
Ejemplo 158		(R)-8-metoxi-6-(5-metiltiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 161		8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 296		6-(3,5-difluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 297		6-(3-Fluoro-5-metil-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina

Ejemplo 298		6-(5-etiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 299		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 300		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

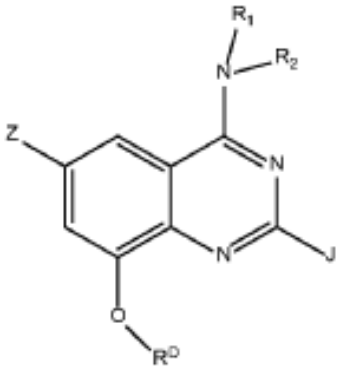
Ejemplo 301		(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 315		(R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 316		(R)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina
Ejemplo 317		8-metoxi-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina

Ejemplo 318		6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 319		8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 321		6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]quinazolin-4-amina

Ejemplo 322		6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 323		6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 324		8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina

Ejemplo 325		(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina
Ejemplo 326		8-metoxi-N-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina

En una modalidad preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, en donde Y es $-OR^D$, representado por la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde

Z se selecciona del grupo que consiste de arilo, en donde cualquiera de este arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo;

R_1 es H;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de heteroaril-$(C_1$-$C_4)$alquil-, en donde cualquiera de este heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de $(C_1$-$C_3)$alquilo, C_1-$C_6)$haloalquilo;

R^A y R^B se encuentran en cada aparición independientemente H o se seleccionan del grupo que consiste de $(C_1$-$C_4)$alquil-;

R^C se selecciona en cada aparición H o del grupo que consiste de $(C_1$-$C_6)$alquilo;

R^D se selecciona en el grupo que consiste de H, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquil-$(C_1$-$C_6)$alquil-, $R^COC(O)(C_1$-$C_4)$alquilen-, $(R^AR^B)N(C_1$-$C_6)$alquilen-, $(C_3$-$C_8)$heterocicloalquilo, $R^CO(C_1$-C4)alquilen-, $(R^AR^B)N(O)C(C_1$-$C_4)$alquilen-, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil-$(C_1$-$C_6)$alquil-, en donde cualquiera de estos heterocicloalquilos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de $(C_1$-$C_3)$alquilo;

J es H.

En una modalidad preferida adicional, la invención se dirige al compuesto de la fórmula (Ia) en donde

Z es H o se selecciona del grupo que consiste de

arilo, preferentemente fenilo,

cada uno de este arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, preferentemente flúor,

R_1 es H;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de

heteroaril-$(C_1$-$C_4)$alquil-, (pirimidinil)etilo, (piridazinil)metilo,

cada uno de este heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera adicional por uno o más grupos seleccionados de

$(C_1$-$C_3)$alquilo, preferentemente metilo

trifluorometilo,

R^D es H o seleccionado en el grupo que consiste de,

$(C_1$-$C_6)$alquilo, preferentemente metilo, propilo,

$(C_3$-$C_8)$heterocicloalquil-$(C_1$-$C_6)$alquil-, preferentemente (azetidinil)metilo, (morfolinil)metilo, (morfolinil)etilo, (oxetanil)metilo,

$R^COC(O)(C_1$-$C_4)$alquilen-, en donde R^C se selecciona del grupo de H y etilo, $(R^AR^B)N(C_1$-$C_6)$alquilen-, preferentemente dimetilaminopropilo,

$(C_3$-$C_8)$heterocicloalquilo, preferentemente tetrahidropiranilo,

$R^CO(C_1$-$C_4)$alquilen-, preferentemente seleccionado del

grupo de metoxietilo, propanolilo,

$(R^AR^B)N(O)C(C_1-C_4)$alquilen-, preferentemente dimetilacetilamida, tetrahidrofuranilo,

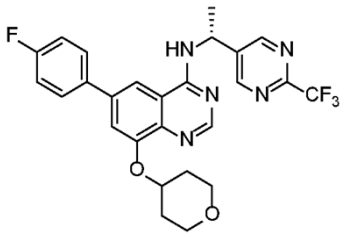
(C_3-C_8)cicloalquil-(C_1-C_6)alquil-, preferentemente (ciclopropil)metilo,

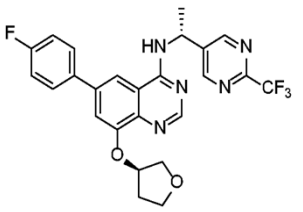
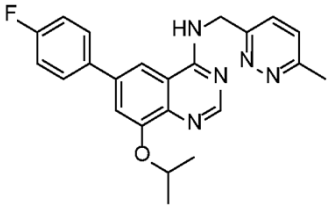
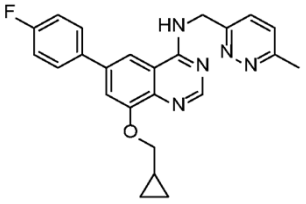
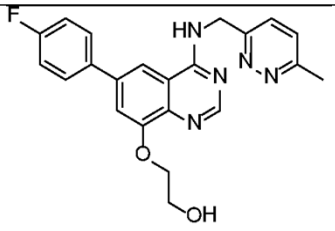
cada uno de este heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo y propilo;

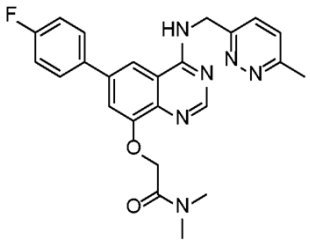
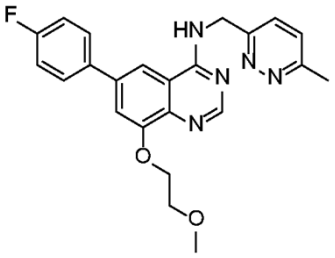
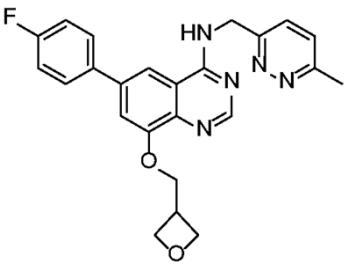
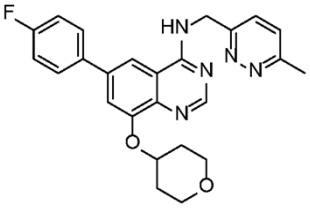
J es H.

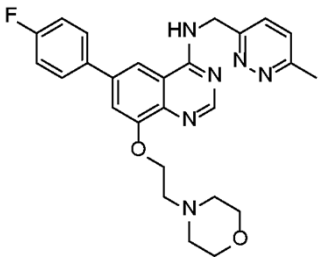
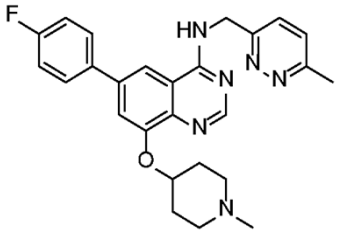
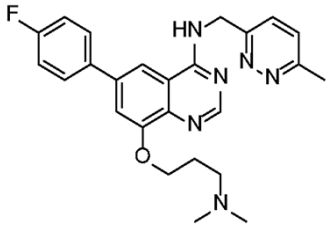
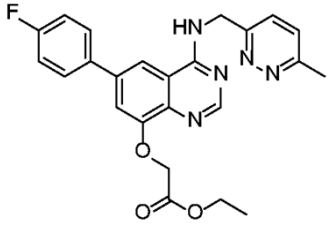
De acuerdo con modalidades específicas, la invención proporciona al menos un compuesto listado en la Tabla 7 posterior y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

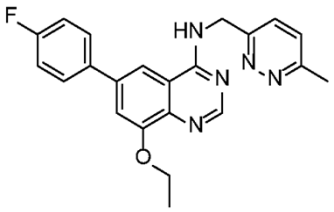
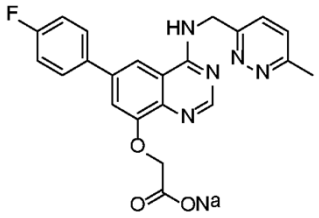
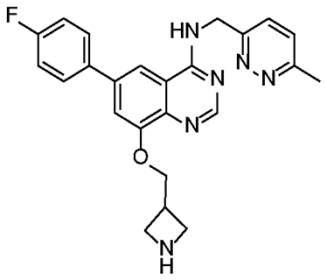
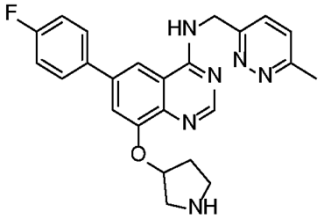
Tabla 7 Lista de compuestos preferidos que tienen la Fórmula (Ia)

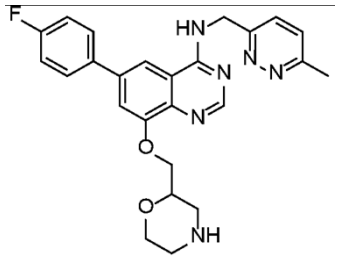
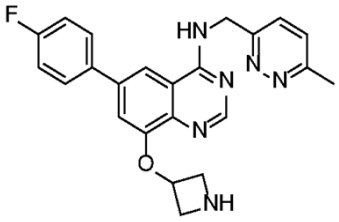
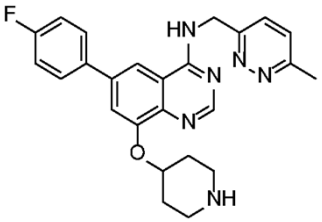
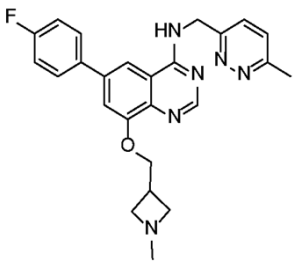
Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo 200		(R)-6-(4-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

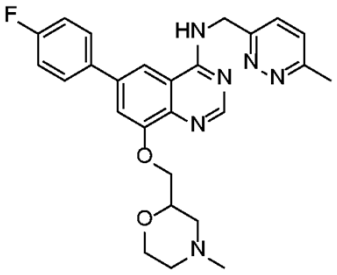
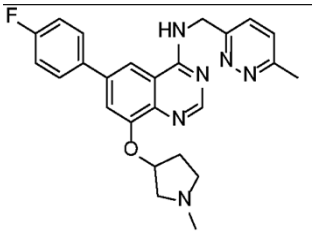
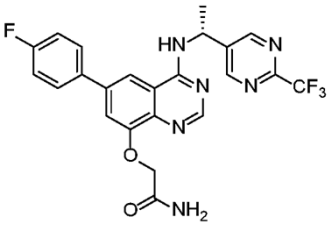
Ejemplo 201		6-(4-fluorofenil)-8-{[(3R)-oxolan-3-il]oxi}-N-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}quinazolina-4-amina
Ejemplo 202		6-(4-fluorofenil)-8-isopropoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 203		8-(ciclopropilmetoxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 204		2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxietanol

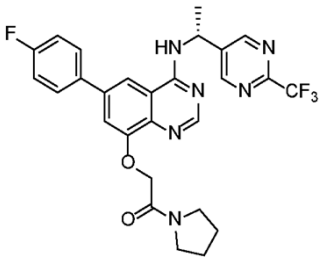
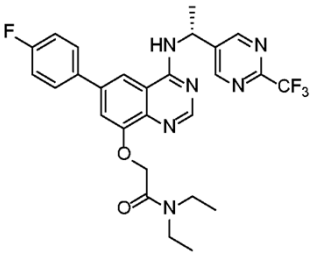
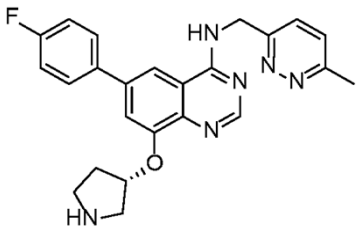
Ejemplo 205		2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-8-il]oxi-N,N-dimetil-acetamida
Ejemplo 206		6-(4-fluorofenil)-8-(2-metoxietoxi)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 207		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(oxetan-3-ilmetoxi)quinazolin-4-amina
Ejemplo 208		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-tetrahidropiran-4-iloxi-quinazolin-4-amina

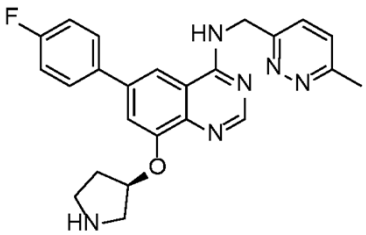
Ejemplo 209		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(2-morfolinoetoxi) quinazolin-4-amina
Ejemplo 210		6-(4-fluorofenil)-8-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 211		8-[3-(dimetilamino) propoxi]-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 212		2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-8-il]oxiacetato de etilo

Ejemplo 213		8-etoxi-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 214		ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-8-il]oxiacético, sal de sodio
Ejemplo 215		8-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina,
Ejemplo 216		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-pirrolidin-3-iloxi-quinazolin-4-amina

Ejemplo 217		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(morfolin-2-ilmetoxi)quinazolin-4-amina
Ejemplo 218		8-(azetidin-3-iloxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 219		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(4-piperidiloxi) quinazolin-4-amina
Ejemplo 220		6-(4-fluorofenil)-8-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina

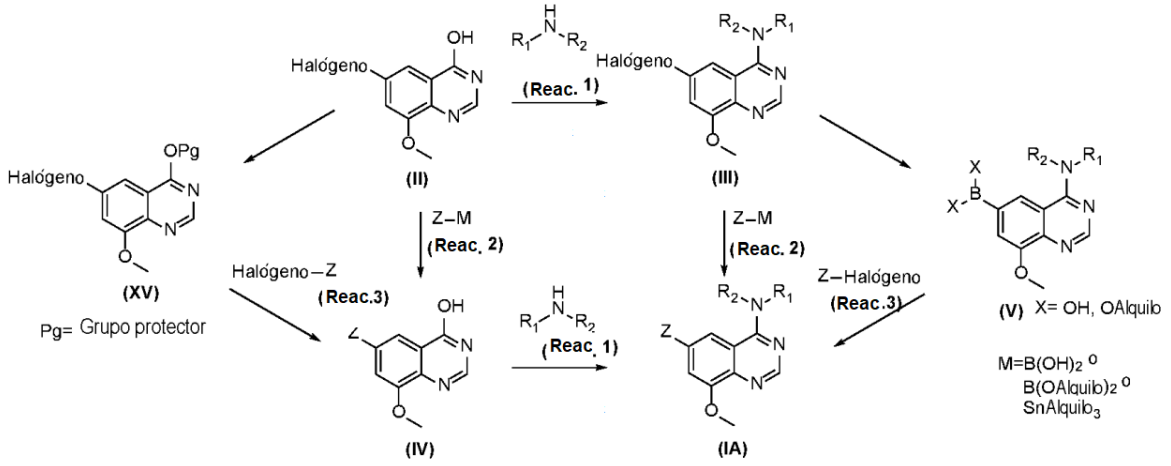
Ejemplo 221		6-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina
Ejemplo 222		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(1-metil-pirrolidin-3-il)oxi-quinazolin-4-amina
Ejemplo 310		(R)-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-il)oxi)acetamida

Ejemplo 311		(R)-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona
Ejemplo 312		(R)-N,N-dietil-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-8-il)oxi)acetamida
Ejemplo 313		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-quinazolin-4-amina

Ejemplo 314		6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-quinazolin-4-amina

Los compuestos de la fórmula (I) que incluyen todos los compuestos o al menos uno de los listados anteriormente en la presente se pueden preparar generalmente de acuerdo con el procedimiento descrito en detalle en los Esquemas de Reacción que se muestran a continuación usando métodos generalmente conocidos.

Esquema de Reacción 1



En una modalidad de la presente invención, el compuesto (IA) se puede preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 1 a partir del compuesto (II). El compuesto (II) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en J.Med Chem.,

2015, 58 (8), 3548-3571.

El Compuesto (III) se puede preparar a partir del Compuesto (II) mediante una reacción de desoxiaminación mediada por reactivos de acoplamiento como PyBOP con una amina adecuada (Reac.1).

El compuesto (IA) se puede preparar a partir del compuesto (III) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille o Suzuki o similares como se describe en "Transition Metals for Organic Synthesis", 2ª Ed, 1, 2004 con un reactivo adecuado como (Reac.2).

De manera alternativa, el Compuesto (V) se puede preparar a partir del Compuesto (III) mediante reacción de biorilación de Miyaura catalizada por metal.

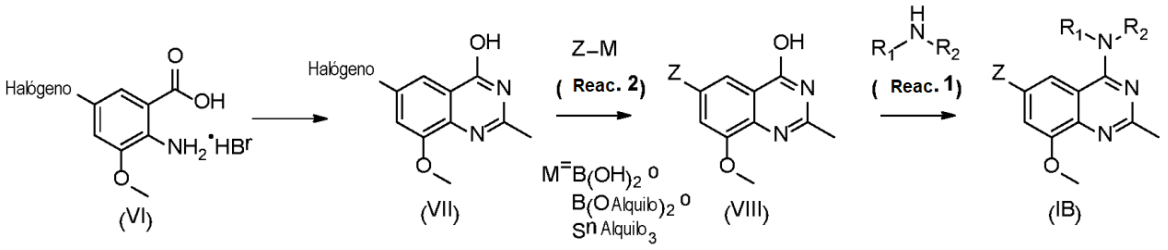
El compuesto (IA) se puede preparar a partir del compuesto (V) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille, Suzuki o similares como se describe en "Transition Metals for Organic Synthesis", 2ª Ed, 1, 2004 con un compuesto organohalógeno adecuado como (Reac. 3).

En otra modalidad, el compuesto (IV) se preparó iniciando del compuesto (II) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille, Suzuki o similares como se describe en "Transition Metals for Organic Synthesis", 2ª Ed, 1, 2004 con un reactivo organometálico adecuado como (Reac.2).

El compuesto (IA) se puede preparar a partir del compuesto (V) mediante reacción de desoxiaminación mediada por reactivos como PyBOP o similares con una amina adecuada (Reac.1).

Algunos compuestos (IA) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

Esquema de Reacción 2



En otra modalidad de la presente invención, el compuesto (IB) se puede preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 2 a partir de compuestos (VI).

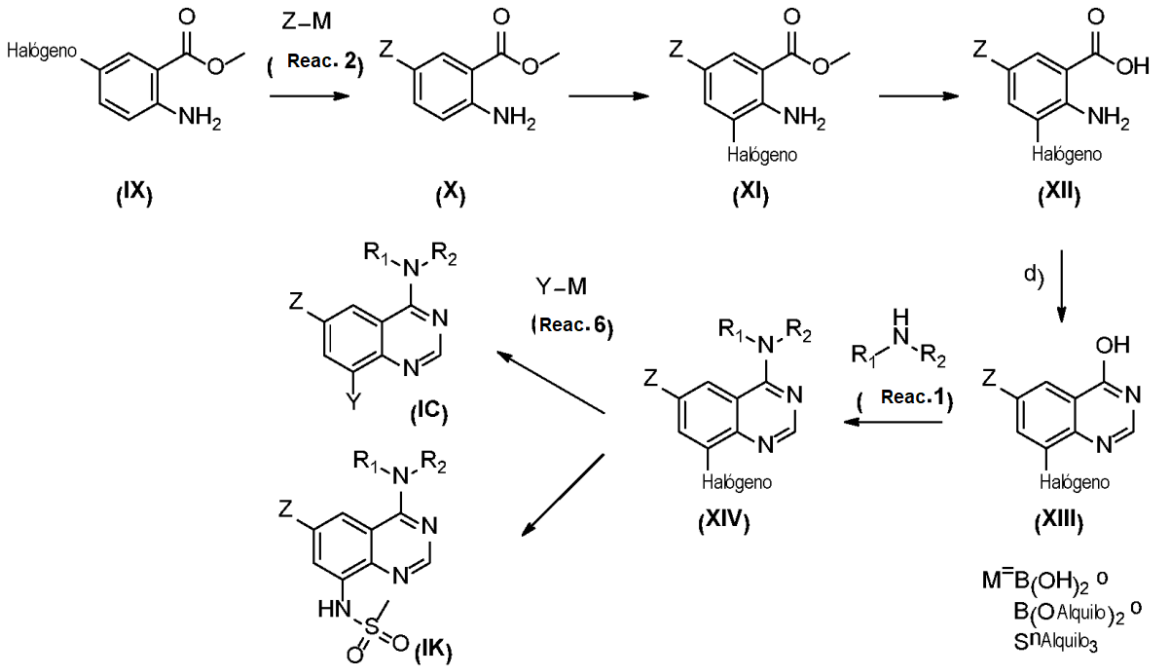
El compuesto (VII) se puede preparar a partir del compuesto (VI) por medio de una reacción de construcción de anillo de quinazolina mediada por reactivos adecuados como trietilortoacetato o similar.

El compuesto (VIII) se puede preparar a partir del compuesto (VII) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille, Suzuki o similares con reactivos organometálicos adecuados (Reac.2) como, por ejemplo, compuestos organoborónicos.

Los compuestos (IB) se pueden preparar a partir del compuesto (VIII) por reacción de desoxiaminación mediada por reactivos como PyBOP o similares en presencia de una amina adecuada (Reac.1).

Algunos compuestos (IB) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

Esquema de Reacción 3



En otra modalidad de la presente invención, el compuesto (IC) se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción 3 a partir del compuesto (IX).

El compuesto (X) se puede preparar a partir del compuesto (IX) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille, Suzuki o similares con

reactivos organometálicos adecuados (Reac.2) como, por ejemplo, compuestos organoborónicos.

El compuesto (XI) se puede preparar a partir del compuesto (X) mediante halogenación con reactivos adecuados como bromo, NBS, NIS, yodo, sales de yodo o similares.

El compuesto (XII) se puede preparar a partir del compuesto (XI) por hidrólisis en un medio básico o ácido.

El compuesto (XIII) se puede preparar a partir del compuesto (XII) por reacción de construcción de anillo de quinazolina con reactivos adecuados como formamida o similares.

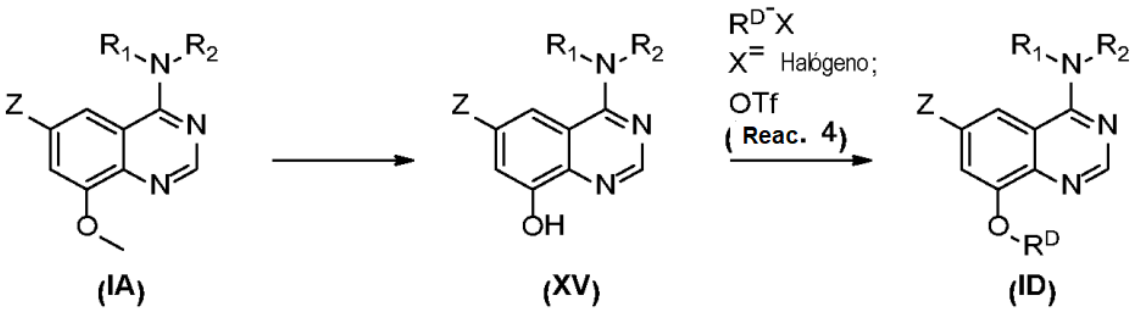
El compuesto (XIV) se puede preparar a partir del compuesto (XIII) por reacción de desoxiaminación mediada por reactivos como PyBOP o similares en la presencia de una amina adecuada (Reac.1).

El compuesto (IC) se puede preparar a partir del compuesto (XIV) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille, Suzuki o similares con reactivos organometálicos adecuados (Reac. 6) como, por ejemplo, compuestos organobóricos. Algunos compuestos (IC) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

El compuesto (IK) se puede preparar a partir del compuesto (XIV) mediante reacciones de aminación en presencia de un reactivo adecuado como, por ejemplo, metanosulfonamida.

Algunos compuestos (IK) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

Esquema de Reacción 4



En otra modalidad de la presente invención, los compuestos (ID) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 4 a partir de compuestos (IA).

El compuesto (XV) se puede preparar a partir del compuesto (IA) por medio de reacciones de desalquilación mediadas por ácidos de Lewis fuertes como BBr_3 o similar.

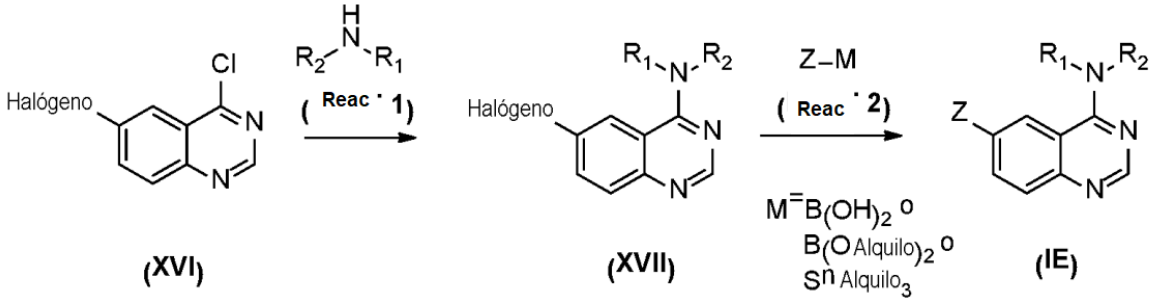
Los compuestos (ID) se prepararon a partir de compuestos (XV) mediante alquilación con un agente de alquilación adecuado (Reac.4) como, cloruros de alquilo, bromuros, yoduros, mesilatos, tosilatos o similares.

De manera alternativa, los compuestos (ID) se pueden preparar a partir de compuestos (XV) y un alcohol adecuado por reacciones similares a Mitsunobu mediadas, por ejemplo, por DEAD/PPh3, DIAD/PPh_3 o CMT.

Algunos compuestos (ID) pueden contener un grupo

amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos conocidos.

Esquema de Reacción 5



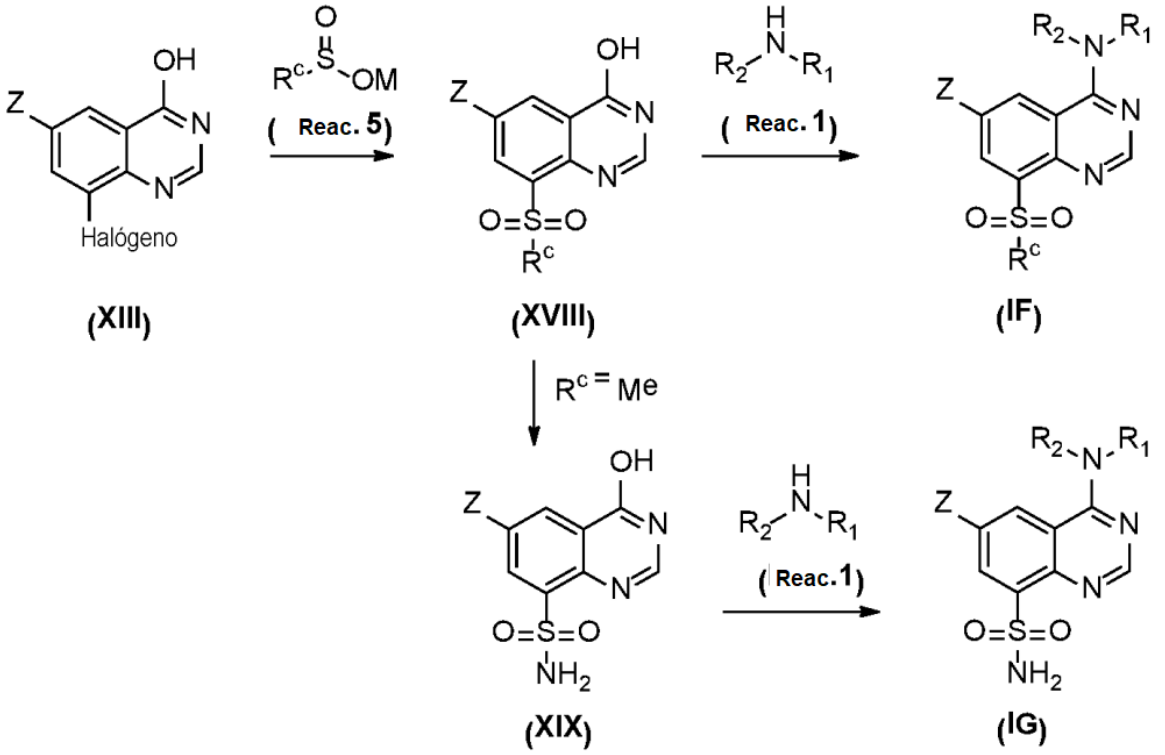
En otra modalidad de la presente invención, el compuesto (IE) se puede preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 5 a partir de compuestos (XVI).

El compuesto (XVII) se puede preparar a partir del compuesto (XVI) por reacción de desoxiaminación mediada por reactivos como PyBOP o similares en la presencia de una amina adecuada (Reac.1).

Los compuestos (IE) se prepararon a partir de los compuestos (XVII) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille, Suzuki o similares con reactivos organometálicos adecuados (Reac.2) como, por ejemplo, compuestos organoborónicos.

Algunos compuestos (IE) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

Esquema de Reacción 6



En otra modalidad de la presente invención, el compuesto (IF) y (IG) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 6 a partir de compuestos (XIII).

El compuesto (XVIII) se puede preparar a partir del compuesto (XIII) mediante reacción de sulfenilación catalizada por metal con un sulfato adecuado (Reac. 5) como, por ejemplo, metanosulfinato de sodio.

El compuesto (IF) se puede preparar a partir del compuesto (XVIII) por reacción de desoxiaminación

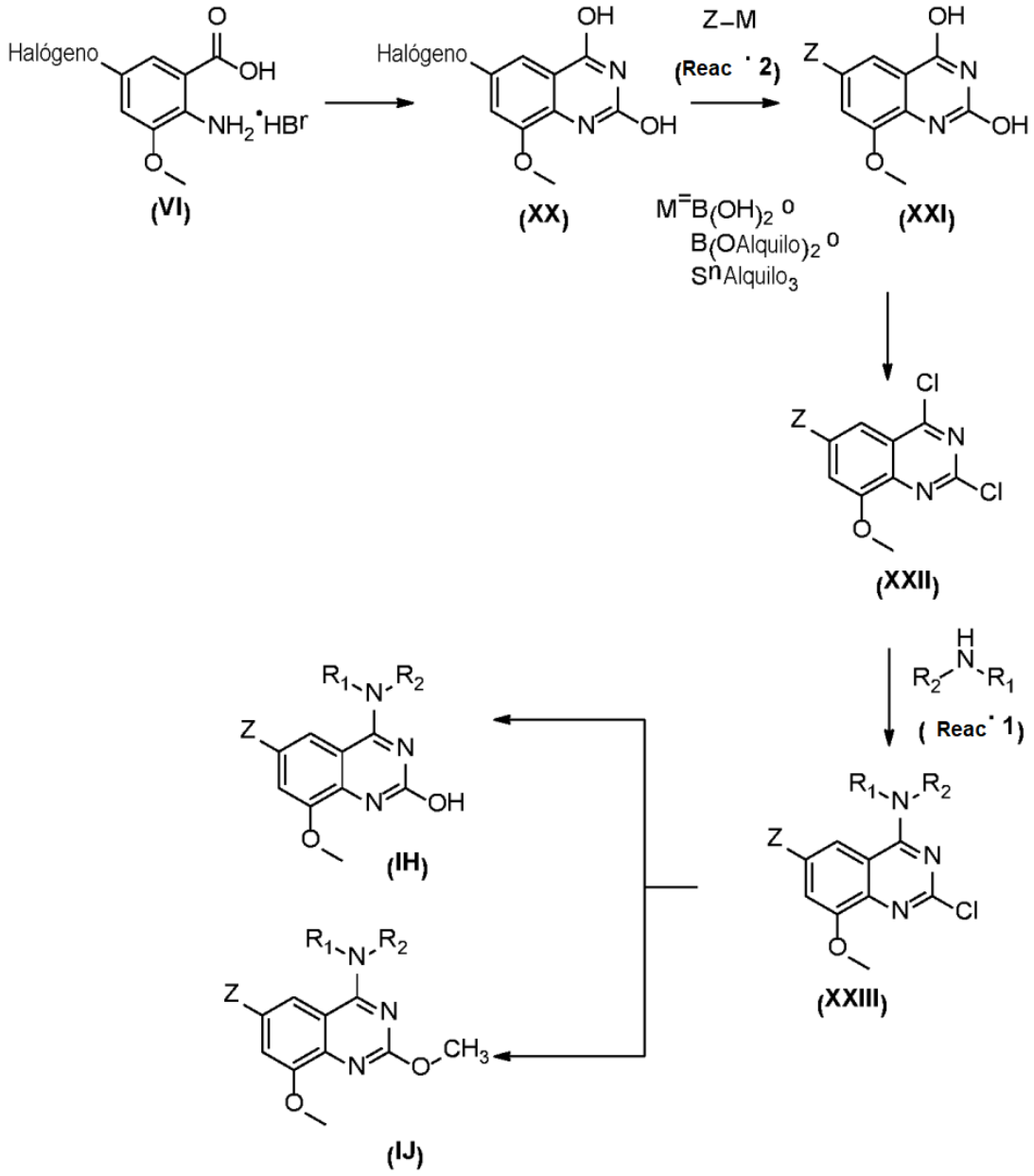
mediada por reactivos como PyBOP o similares en la presencia de una amina adecuada (Reac.1). Algunos compuestos (IF) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

En otra modalidad de la presente invención, el Compuesto (XIX) se puede preparar a partir del Compuesto (XVIII) mediante aminación con tributilborato y ácido (aminooxi)sulfónico como se describe en Tetr. Lett.1994, 39, 7201

El compuesto (IG) se puede preparar a partir del compuesto (XIX) por reacción de desoxiaminación mediada por reactivos como PyBOP o similares en la presencia de una amina adecuada (Reac.1).

Algunos compuestos (IG) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

Esquema de Reacción 7



En otra modalidad de la presente invención, el compuesto (IH) y (IJ) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 7 a partir de compuestos (VI).

El compuesto (XX) se puede preparar a partir del

compuesto (VI) mediante reacción de construcción de anillo de quinazolina con reactivos adecuados como urea o similares.

El compuesto (XXI) se puede preparar a partir del compuesto (XX) mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal como Stille, Suzuki o similares con reactivos organometálicos adecuados (Reac.2) como, por ejemplo, compuestos organoborónicos.

El compuesto (XXII) se puede preparar a partir del compuesto (XXI) mediante reacción de cloración con reactivos adecuados como oxicloruro de fósforo o similares.

El compuesto (XXIII) se puede preparar a partir del compuesto (XXII) mediante reacción de aminación en la presencia de una amina adecuada (Reac.1).

El compuesto (IH) se puede preparar a partir del compuesto (XXIII) mediante hidrolisisis con un reactivo adecuado como, por ejemplo, ácido acético.

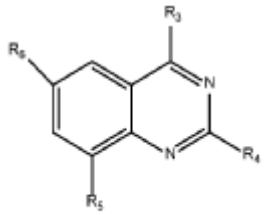
Algunos compuestos (IH) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo procedimientos bien conocidos.

En otra modalidad de la presente invención, el Compuesto (IJ) se puede preparar a partir del Compuesto (XXIII) mediante reacción con alcóxidos, como, por ejemplo, metóxido de sodio.

Algunos compuestos (IJ) pueden contener un grupo amino o hidroxilo protegido que entonces se removieron bajo

procedimientos bien conocidos.

En un aspecto específico, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en donde

R_3 es OH o halo,

R_4 es H o OH;

R_5 es halo o -OMe;

R_6 es halo o Z;

Z es como se definió anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula (Ib) como compuestos intermediarios en la preparación de compuestos de la fórmula (I) como se describió anteriormente.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben efectivamente el receptor $P2X_3$ y estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

En una modalidad, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos representativos de la fórmula (I) de la presente invención inhiben de manera efectiva y selectiva el

receptor $P2X_3$ y estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias evitando efectos adversos, tal como la pérdida de respuesta del gusto.

En una modalidad preferida, el compuesto de la fórmula (I) es un antagonista selectivo de $P2X_3$ en donde el antagonista selectivo de $P2X_3$ es al menos 10 veces selectivo para el antagonismo del receptor homomérico de $P2X_3$ frente al antagonismo del receptor heteromérico de $P2X_{2/3}$.

En una modalidad preferida adicional, el antagonista de $P2X_3$ selectivo es al menos 30 veces selectivo para el antagonismo del receptor homomérico de $P2X_3$ versus el antagonismo del receptor heteromérico de $P2X_{2/3}$.

En una modalidad preferida adicional, el antagonista de $P2X_3$ selectivo es al menos 50 veces selectivo para el antagonismo del receptor homomérico de $P2X_3$ versus el antagonismo del receptor heteromérico de $P2X_{2/3}$.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, ya sea solo o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con el mecanismo de receptores $P2X_3$, preferentemente para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para su uso en la prevención y /o tratamiento de enfermedades respiratorias, preferentemente tos, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos post-viral, tos iatrogénica, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos asociada con enfermedades respiratorias tal como EPOC, asma y broncoespasmo.

Más preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para uso en la prevención y /o tratamiento de la tos crónica y la tos asociada con enfermedades respiratorias tal como EPOC, asma y broncoespasmo.

La invención también proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos asociados con mecanismos de receptores $P2X_3$, este método comprende administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

En particular, la invención se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento en donde el trastorno es tos, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos post-viral, tos iatrogénica, asma, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos asociada con enfermedades respiratorias tal como EPOC, asma y broncoespasmo, en donde este método comprende la administración de una cantidad adecuada de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente en necesidad del mismo.

En una modalidad preferida adicional, el trastorno es tos crónica.

Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad del mismo. Tal como se usa en la presente, "cantidad segura y efectiva" en referencia a un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la condición del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves y, sin embargo, puede ser determinada de manera rutinaria por el experto en la técnica. Los compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar una vez o de

acuerdo con un régimen de dosificación en donde una cantidad de dosis se administran en intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula (I) en mezcla con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., Nueva York, EE. UU.

La administración de los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas se puede lograr de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión) y por inhalación.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o por inhalación.

Se pueden usar varias formas de dosis oral sólidas para administrar compuestos de la invención que incluyen estas formas sólidas como comprimidos, tapas de gel, cápsulas, pastillas, gránulos, grageas y polvos a granel. Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con varios portadores farmacéuticamente

aceptables, diluyentes (tal como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, incluyendo agentes de suspensión, solubilizantes, agentes amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, conservadores, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, comprimidos y geles de liberación temporal también son ventajosos en la administración de los compuestos de la invención.

Preferentemente, los compuestos de la invención se administran en formas de comprimidos.

También se pueden usar diversas formas de dosificación oral líquidas para administrar compuestos de la invención, incluyendo soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Estas formas de dosis también pueden contener diluyentes inertes conocidos adecuados tal como agua y excipientes conocidos adecuados tal como conservadores, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica.

Para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención se administran preferentemente por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos

inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelente o formulaciones inhalables libres de propelente.

Para la administración como un polvo seco, se pueden usar inhaladores de dosis simple o múltiples conocidos de la técnica anterior. En ese caso, el polvo se puede llenar en gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o blísteres o en un depósito.

Se puede adicionar un diluyente o portador químicamente inerte a los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable a los compuestos en polvo de la invención.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente tal como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención ya sea en solución o en forma dispersa. Las formulaciones impulsadas por propelente también pueden contener otros ingredientes tal como cosolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones inhalables libres de propelente que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y se pueden administrar por nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior o por nebulizadores de niebla blanda.

Preferentemente, el compuesto de la presente

invención se administra por vía oral.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el solo agente activo o en combinación con otros ingredientes activos farmacéuticos.

Preferentemente, el compuesto de la presente invención se puede combinar con agentes terapéuticos o ingredientes activos útiles para el tratamiento de enfermedades que están relacionados con o mediados por el receptor $P2X_3$.

Las dosis de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores que incluyen, entre otros, la enfermedad particular que se va a tratar, la gravedad de los síntomas, la ruta de administración y similares.

La invención también se refiere a un dispositivo que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, en forma de un inhalador de polvo seco de dosis simple o múltiple o un inhalador de dosis medida.

Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran comprando los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Los experimentos de prueba ejemplares descritos en la presente sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos proporcionados.

PREPARACIONES DE COMPUESTOS INTERMEDIARIOS Y EJEMPLOS

Los nombres químicos se generaron usando el software Dotmatics. En algunos casos, se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles en lugar de nombres generados por software Dotmatics.

Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no se describe en la parte experimental, están disponibles comercialmente, o son compuestos conocidos o se pueden formar a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Se prepararon HCl de (R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etanamina, HCl de (R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etan-1-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2016/091776.

Abreviación- Significado

Et_2O: éter dietílico;

Et_3N: trietilamina;

TEA: trietilamina;

DCC: N,N'-Diciclohexilcarbodiimida;

PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio;

DMF: dimetilformamida;

EtOAc: Acetato de etilo;

TA: temperatura ambiente;

THF: tetrahidrofurano;

DCM: diclorometano;

MeOH: alcohol metílico;

EtOH: alcohol etílico;

TFA: Ácido trifluoroacético;

LC-MS: Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas;

HPLC: cromatografía líquida de alta presión;

MPLC: cromatografía líquida de presión media;

SFC: Cromatografía de Fluidos Supercrítica;

dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno;

DIEA o DIPEA: N,N-diisopropiletilamina;

MeCN: Acetonitrilo;

MTBE: éter metílico de terc-butilo;

TBDMSCl: terc-butil(cloro)dimetilsilano;

DMSO: Dimetilsulfóxido;

Boc_2O: dicarbonato de di-terc-butilo;

UPLC: Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento.

Detalles y Métodos Experimentales Generales

Métodos Analíticos

Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas

Método 1

UPLC-MS se realizó en un Waters Acquity I-Class con un Detector de Matriz de Diodos Waters acoplado a un espectrómetro de masa de cuádruple simple Waters SQD2 usando una columna Waters HSS C18 (1.8 µm, 100 × 2.1 mm) que se mantuvo inicialmente a 5% de acetonitrilo/agua (con 0.1% de

ácido fórmico en cada fase móvil) durante 1.2 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-100% dentro de 3.5 minutos y entonces se mantuvo a 100% durante 1.5 minutos (F = 0.5 mL/min).

Método 2

El UPLC-MS se realizó en un Waters Acquity I-Class con un Detector de Matriz de Diodos Waters acoplado a un espectrómetro de masas de cuádriceps simple Waters SQD2 usando una columna Waters BEH Shield RP18 (1.7 µm, 100 × 2.1 mm) que se mantuvo inicialmente a 5% de acetonitrilo/agua (con 10 mM de bicarbonato de amonio en cada fase móvil) durante 1.2 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-100% dentro de 3.5 minutos y entonces se mantuvo a 100% durante 1.5 minutos (F = 0.5 mL/min).

Método 3

El UPLC-MS se realizó en un Waters DAD + Waters SQD2, espectrómetro UPLC-MS de cuádruple simple usando un Acquity UPLC BEH Shield RP181.7um 100 x 2.1mm (cartucho de protección Plus), mantenido a columna de temperatura que se mantuvo inicialmente a 5% de acetonitrilo/agua (con 10 mM de bicarbonato de amonio en cada fase móvil) durante 0.4 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-95% dentro de 6.4 minutos y entonces se mantuvo a 95% durante 1.2 minutos (F = 0.4 mL/min).

Método 4

UPLC-MS se realizó en un Waters DAD + Waters SQD2, espectrómetro UPLC-MS de cuádruple simple usando un Acquity UPLC BEH Shield RP181.7um 100 x 2.1mm (cartucho de protección Plus), mantenido a columna de temperatura que se mantuvo inicialmente a 5% de acetonitrilo (grado Far UV) con 0.1% (V/V) de ácido fórmico/ agua (alta pureza a través de la unidad de opción PureLab) con 0.1% de ácido fórmico durante 0.4 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-95% dentro de 6.4 minutos y entonces se mantuvo a 95% durante 1.2 minutos (F = 0.4 mL/min).

Método 5

Aquity UPLC - Espectrómetro de Masas QDa con una columna de fase inversa C18 (Acquity CSH de 50 × 2.1 mm con tamaño de partícula de 1.7 µm) mantenido a 40 °C, elución con A: 95/5 de agua/acetonitrilo + 0.05% de ácido fórmico; B: 95/5 acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0.05%. Gradiente:

Tiempo [min]	Flujo [ml/min]	Fase móvil A [%	Fase móvil B [%
0.0	1	99.0	1.0
1.50	1	0.1	99.9
1.90	1	0.1	99.9
2.00	1	99.0	1.0

Detección-MS, UV PDA

Método de ionización MS-Electropulverización (ion positivo/negativo).

Método 6

Aquity UPLC - Espectrómetro de Masas QDa con una columna de fase inversa C18 (Acquity BEH de 50 × 2.1 mm con tamaño de partícula de 1.7 µm) mantenido a 40 °C, elución con A: 95/5 de agua/acetonitrilo + amoniaco concentrado al 0.05%; B: 95/5 acetonitrilo/agua + amoníaco concentrado 0.05%.

Gradiente:

Tiempo [min]	Flujo [ml/min]	Fase móvil A [%]	Fase móvil B [%]
0.0	1	99.0	1.0
1.50	1	0.1	99.9
1.90	1	0.1	99.9
2.00	1	99.0	1.0

Detección-MS, UV PDA

Método de ionización MS-Electropulverización (ion positivo/negativo)

Método 7

Dionex UHPLC Ultimate 3000 con detector DAD/Thermo Scientific MSQ Pluse equipado con un Kinetex® 2.6 µm XB-C18 (4.6x50mm), 110A mantenido a 25 °C, elución con A: solución acuosa al 0.1% v/v de ácido fórmico, B: solución de acetonitrilo al 0.1% v/v de ácido fórmico

Gradiente:

Tiempo [min]	Flujo [ml/min]	Fase móvil A [%	Fase móvil B [%
0.0	1.0	95	8
1.0	1.0	95	5
4.75	1.0	20	80
5.25	1.0	20	80
6.0	1.0	95	5
7.0	1.0	95	5

Detección-MS, UV PDA

Método de ionización MS-Electropulverización (ion positivo/negativo)

RMN

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear ^{1}H (RMN) se llevó a cabo usando un instrumento Bruker o Varian que funciona a 300 o 400 MHz usando el solvente indicado a temperatura ambiente aproximadamente a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN fueron consistentes con las estructuras propuestas. Los cambios químicos característicos (d) se dan en partes por millón usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; m, multiplete; br, amplio.

Condiciones de HPLC preparativas de fase inversa

La purificación de HPLC preparativa se realizó por HPLC de fase inversa usando un sistema de HPLC preparativa Waters Fractionlynx (bomba 2525, detector 2996/2998 UV/VIS,

manejador de líquidos 2767) o un sistema de HPLC equivalente tal como un sistema dirigido por UV Gilson Trilution. El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como muestreador automático y colector de fracciones. Las columnas usadas para la purificación preparativa de los compuestos fueron un Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl o Waters Xbridge Phenyl a 10 µm 19 × 150 mm o Waters CSH Phenyl Hexyl, 19 × 150, columna de 5 µm. Los gradientes enfocados apropiados se seleccionaron con base en sistemas solventes de acetonitrilo y metanol en condiciones ácidas o básicas. Los modificadores usados en condiciones ácidas/básicas fueron ácido fórmico o ácido trifluoroacético (0.1% V/V) y bicarbonato de amonio (10 mM) respectivamente. La purificación fue controlada por el software Waters Fractionlynx a través del monitoreo a 210-400 nm, y desencadenó un valor umbral de recolección a 260 nm y, cuando se usa el Fractionlynx, la presencia de ion molecular diana como se observa en condiciones API. Las fracciones recolectadas se analizaron mediante LCMS (Waters Acquity systems with Waters SQD).

Protocolo de separación de la Cromatografía de Fluidos Supercríticos Chiral (SFC)

La separación diastereomérica de compuestos se logró mediante Cromatografía de Fluidos Supercríticos (SFC) usando un sistema SFC preparativo Waters Thar Prep100 (bomba de CO2 P200, bomba modificadora 2545, detector 2998 UV/VIS,

manipulador de líquidos 2767 con Módulo de Inyección Apilado). El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como muestreador automático y colector de fracciones. Los métodos isocráticos apropiados se seleccionaron con base en sistemas solventes de metanol, etanol o isopropanol en condiciones básicas o no modificadas. El método estándar de SFC usado fue modificador, CO2, 100 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C. El modificador usado en condiciones básicas fue dietilamina (0.1% V/V). El modificador usado en condiciones ácidas fue ácido fórmico (0.1% V/V) o ácido trifluoroacético (0.1% V/V). La purificación de SFC fue controlada por el software Waters Fractionlynx a través del monitoreo a 210-400 nm y se activó a un valor umbral de recolección, típicamente 260 nm. Las fracciones recolectadas se analizaron mediante SFC (sistemas Waters/Thar SFC con Waters SQD). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron por centrifugación al vacío.

Cromatografía de Fluidos Supercríticos: condiciones analíticas de Espectrometría de Masas

Método 8

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-3 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 15% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de

columna de 40 °C.

Método 9

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-3 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 20% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 10

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol etílico/CO_2 al 55% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 11

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol/CO_2 iso-propílico al 20% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 12

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol/CO_2 iso-propílico al 30% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 13

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol/CO_2 iso-propílico al 50% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 14

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 25% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 15

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol etílico/CO_2 al 15% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 16

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol isopropílico/CO_2 al 25% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 17

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol isopropílico/CO_2 al 35% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 18

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol isopropílico/CO_2 al 55% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 19

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 15% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 20

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 20% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 21

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Celulosa-C con una corrida isocrática de alcohol iso-propílico/CO_2 al 15% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 22

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Celulosa-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 15% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 23

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Celulosa-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 25% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 24

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-SC con una corrida isocrática de alcohol isopropílico/CO_2 al 55% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, 120 Bar de contrapresión, 40 °C de temperatura de columna.

Método 25

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-3 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 10% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 26

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-3 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 25% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 27

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-3 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 30% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 28

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol/CO_2 iso-propílico al 40% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 29

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 40% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 30

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 50% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 31

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol/CO_2 iso-propílico al 55% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 32

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 55% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 33

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol etílico/CO_2 al 20% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 34

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol isopropílico/CO_2 al 30% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 35

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 30% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 36

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 40% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 37

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amilose-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 55% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Celulosa-C con una corrida isocrática de alcohol metílico/CO_2 al 20% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 39

Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-SC con una corrida isocrática de alcohol isopropílico/CO_2 al 35% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, 120 Bar de contrapresión, 40 °C de temperatura de columna.

Método 40

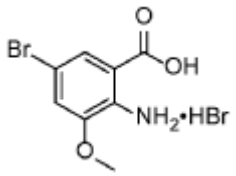
Se realizó SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-SC con una corrida isocrática de alcohol isopropílico/CO_2 al 45% (con dietilamina al 0.1%) a 5 mL/min, 120 Bar de contrapresión, 40 °C de temperatura de columna.

Preparación de compuestos intermediarios y ejemplos

Ejemplo 1

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

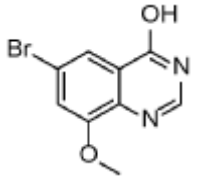
Preparación del Compuesto Intermediario 1, bromhidrato ácido 2-amino-5-bromo-3-metoxibenzoico



Una solución de bromo (6.0 g, 1.9 mL, 37.70 mmol) en cloroformo (15 mL) se adicionó gota a gota durante un período de una hora a una suspensión de ácido 2-amino-3-metoxibenzoico (6.0 g, 35.90 mmol) en cloroformo (180 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante otras cinco horas y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se trituró con éter dietílico. La reacción se filtró para dar el compuesto del título como un sólido beige (11.3 g, 96%).

LCMS (Método 4): [MH+] = 247 a 4.07 min.

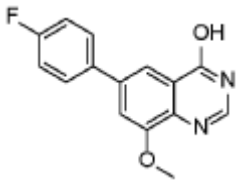
Preparación del Compuesto Intermediario 26-Bromo-8-metoxiquinazolin-4-ol



Se calentó una solución de bromhidrato ácido 2-amino-5-bromo-3-metoxibenzoico (Compuesto Intermediario 1) (10.0 g, 30.60 mmol) en formamida (40 mL) a 165 °C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (100 mL) y se vertió en agua con hielo (400 mL) y se filtró. El sólido se lavó con agua (200 mL) y éter dietílico (200 mL) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (5.9 g, 76%).

LCMS (Método 4): [MH+] = 255 a 3.07 min.

Preparación del Compuesto Intermediario 3, 6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-ol

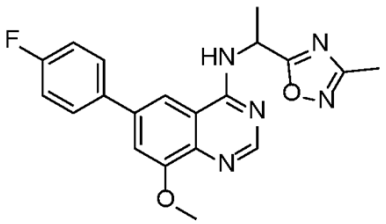


Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos a través de una mezcla de 6-bromo-8-metoxiquinazolin-4-ol (Compuesto Intermediario 2) (1.18 g, 4.63 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (710 mg, 5.09 mmol) y carbonato de cesio (5.73 g, 17.58 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (7.5 mL), entonces se adicionó complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (190 mg, 0.23 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 5 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (20 mL), se filtró y

el sólido se lavó con metanol al 10% en éter dietílico y entonces con éter dietílico para dar el compuesto del título (1.0 g, 80%) como un sólido beige.

LCMS (Método 5): [MH+] = 271.1 a 0.81 min.

6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina

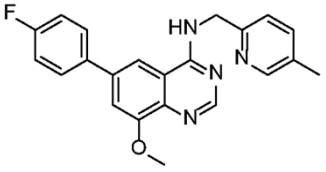


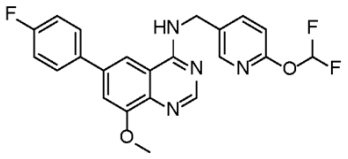
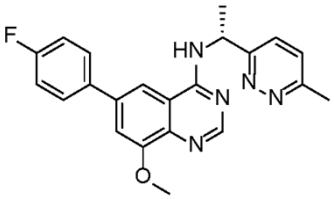
A una solución de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-ol (Compuesto Intermediario 3) (100 mg, 0.37 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se adicionó sucesivamente hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (212 mg, 0.41 mmol) y di-isopropiletilamina (0.32 mL, 1.85 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 20 min, entonces se adicionó 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (67 mg, 0.41 mmol) y el calentamiento se mantuvo a 40 °C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 20 mL), se pasó a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (43 mg, 31%)

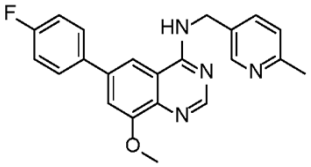
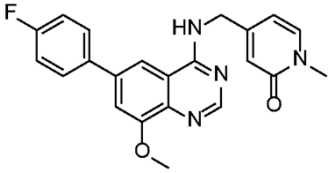
como un sólido blanco.

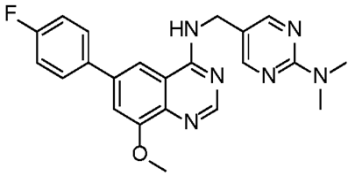
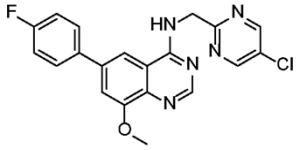
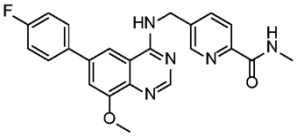
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.99 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.88-5.82 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 375 a 3.29 min.

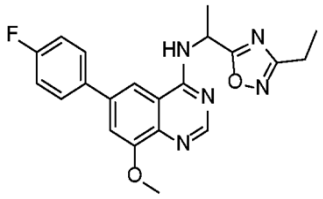
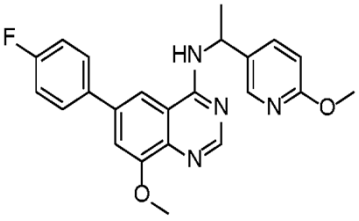
Los compuestos reportados en la tabla a continuación se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de 6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina.

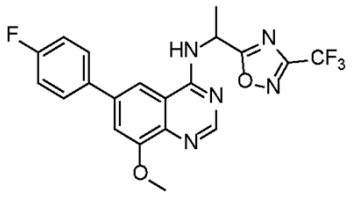
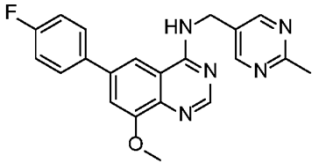
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS
Ejemplo 2	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((5-metilpiridin-2-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.94 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.56-7.53 (m, 2 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 375 a 3.10 min.

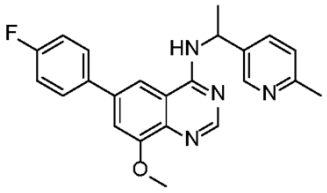
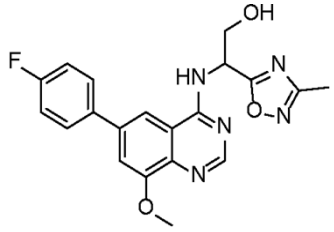
Ejemplo 3	N-((6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.90 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.90 (m, 3 H), 7.69 (t, J = 73.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 427 a 4.72 min.
Ejemplo 4	(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.18-9.18 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.00-7.95 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.88-5.79 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 390 a 4.13 min.

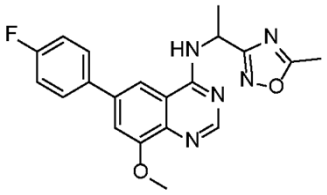
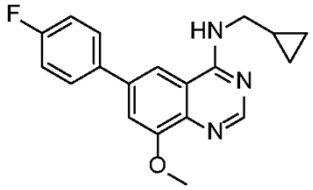
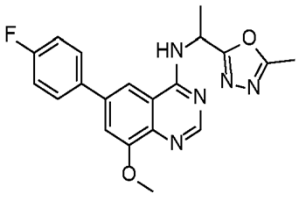
Ejemplo 5	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.85 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.1, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 375 a 2.40 min.
Ejemplo 6	4-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.03-8.96 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.18-8.14 (m, 1 H), 7.95 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 6.23 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 391 a 2.97 min.

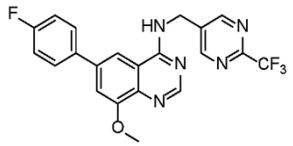
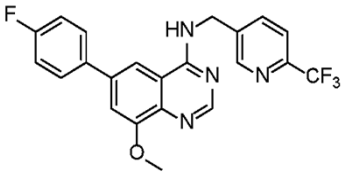
Ejemplo 7	N-((2-(dimetilamino) pirimidin-5-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.36 (s, 2 H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.83 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.02 (s, 6 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 405 a 3.24 min.
Ejemplo 8	N-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.14-9.06 (m, 1 H), 8.89 (s, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.98 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 396 a 3.30 min.
Ejemplo 9	5-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-N-metilpicolinamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.18-9.11 (m, 1 H), 8.74-8.69 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.17-8.15 (m, 2 H), 8.01-7.91 (m, 4 H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 4.9 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 418 a 3.19 min.

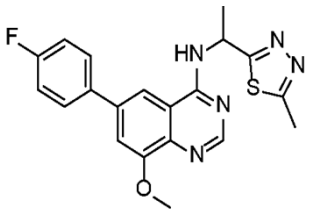
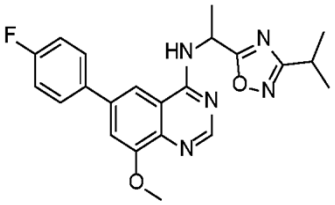
Ejemplo 10	N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 394 a 3.49 min.
Ejemplo 11	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J = 3.2, 5.5, 12.1 Hz, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 405 a 3.55 min.

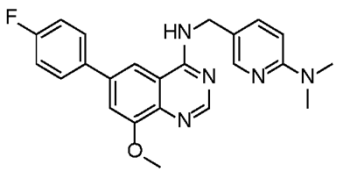
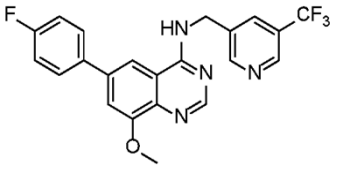
Ejemplo 12	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.94-5.89 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 434 a 3.90 min.
Ejemplo 13	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-metilpirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.93 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 376 a 3.08 min.

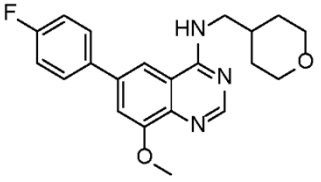
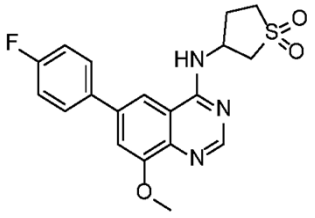
Ejemplo 14	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.61-8.54 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.74 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.66-5.57 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 389 a 2.65 min.
Ejemplo 15	2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.92-8.92 (m, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.80 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 4.05 (s, 6 H), 2.34 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 396 a 2.96 min.

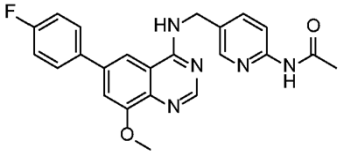
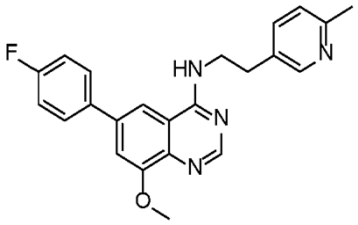
Ejemplo 16	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.65 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 380 a 3.32 min.
Ejemplo 17	N-(ciclopropilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 2 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.44 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 2 H), 1.27-1.18 (m, 1 H), 0.53-0.47 (m, 2 H), 0.34-0.29 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 324 a 3.57 min.
Ejemplo 18	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.33-9.33 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.99-5.91 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 380 a 3.08 min.

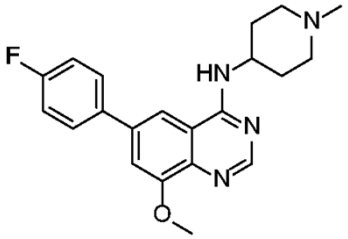
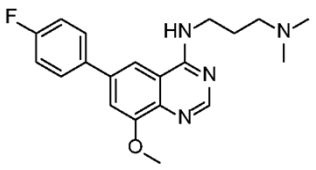
Ejemplo 19	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO δ 9.12 (s, 2H), 8.96 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.91 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 430 a 4.71 min.
Ejemplo 20	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.95-7.87 (m, 3 H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 429 a 4.62 min.

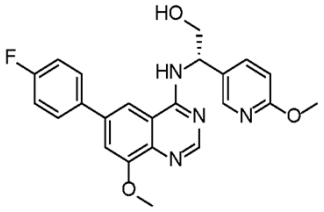
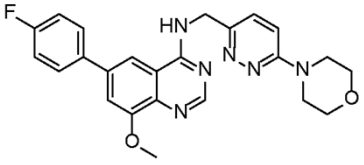
Ejemplo 21	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.99-5.95 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), l.81 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 396 a 3.13 min.
Ejemplo 22	6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 (dd, J = 1.4, 6.9 Hz, 6 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 408 a 3.67 min.

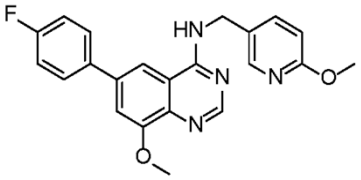
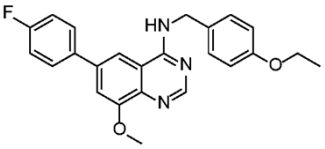
Ejemplo 23	N-((6-(Dimetilamino)piridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.99 (s, 6 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 404 a 2.41 min.
Ejemplo 24	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]metil] quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.94 (dd, J = 2.2, 2.2 Hz, 2 H), 8.89 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.21 (dd, J = 2.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 429 a 3.55 min.

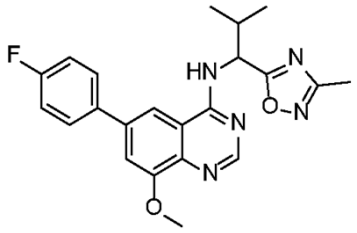
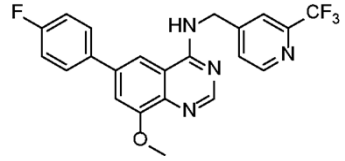
Ejemplo 25	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (s, 2 H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.90 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.87 (dd, J = 2.5, 11.4 Hz, 2 H), 3.48 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 2 H), 3.28 (dt, J = 2.0, 11.8 Hz, 2 H), 2.05-1.96 (m, 1 H), 1.67 (dd, J = 1.8, 12.7 Hz, 2 H), 1.34-1.22 (m, 2 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 368 a 4.04 min.
Ejemplo 26	1,1-dióxido de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino) tetrahidrotiofeno 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.53 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.10 (dd, J = 6.7, 15.6 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.69 (dd, J = 8.2, 13.4 Hz, 1 H), 3.50-3.38 (m, 1 H), 3.31-3.23 (m, 1 H), 3.15 (dd, J= 8.1, 13.2 Hz, 1 H), 2.65-2.55 (m, 1 H), 2.41-2.30 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 388 a 3.77 min.

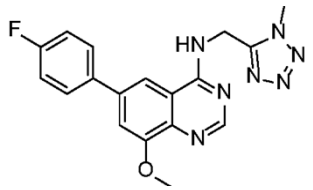
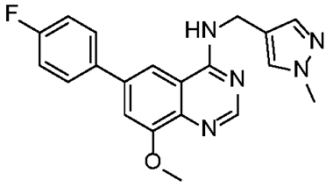
Ejemplo 27	N-(5-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil) piridin-2-il)acetamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 10.47 (s, 1 H), 8.82 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.94-7.90 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.76 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 418 a 3.76 min.
Ejemplo 28	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.47 (s, 1 H), 8.43 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92-7.88 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 2.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82-3.75 (m, 2 H), 2.97 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 389 a 2.40 min.

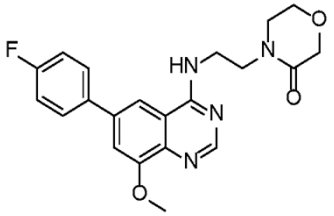
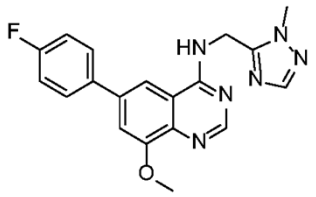
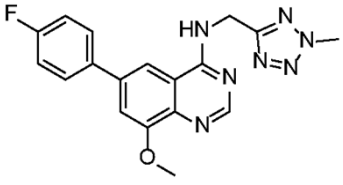
Ejemplo 29	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.98-7.90 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.22-4.13 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.85 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.03-1.89 (m, 4 H), 1.74-1.62 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 367 a 2.20 min.
Ejemplo 30	N^1-(6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): 8 8.43 (s, 1 H), 8.37 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93-7.89 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.57 (dd, J = 6.6, 13.1 Hz, 2 H), 2.33 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 2 H), 2.17 (s, 6 H), 1.85-1.76 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 355 a 2.19 min.

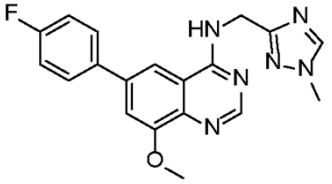
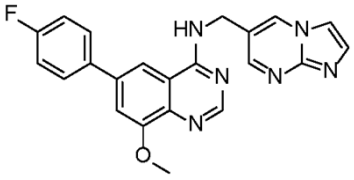
Ejemplo 31	(S)-2-((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.25 (dd, J = 1.9, 9.0 Hz, 2 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.81 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.57-5.49 (m, 1 H), 5.11 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81-3.75 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 421 a 4.15 min.
Ejemplo 32	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-morfolinopiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.95-8.94 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.10-8.06 (m, 2 H), 7.88-7.83 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.66-3.63 (m, 4 H), 3.45-3.42 (m, 4 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 447 a 4.05 min.

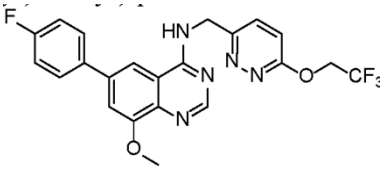
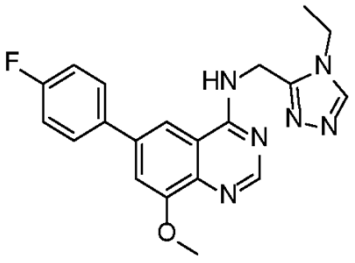
Ejemplo 33	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.83 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2 H), 7.79 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 398 a 3.38 min.
Ejemplo 34	N-(4-etoxibencil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.02-3.98 (m, 6 H), 1.31 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 404 a 5.1 min.

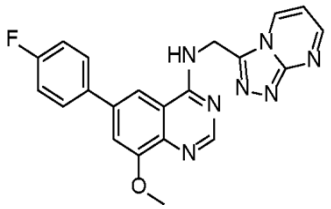
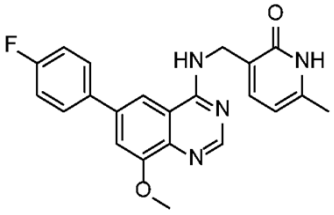
Ejemplo 35	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.53 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 408 a 4.74 min.
Ejemplo 36	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metil] quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.00 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.90 (m, 3 H), 7.69 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.94 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 429 a 3.57 min.

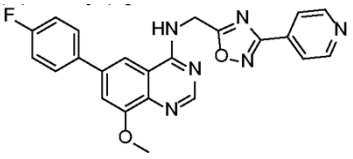
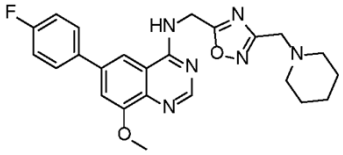
Ejemplo 38	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.17-9.16 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.05 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 366 a 2.86 min.
Ejemplo 39	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.61 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.38-3.34 (m, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 364 a 3.02 min.

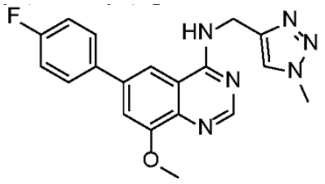
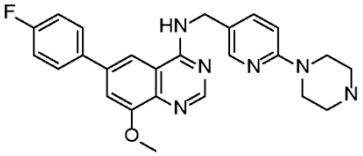
Ejemplo 41	4-(2-((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil) morfolin-3-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.81-3.72 (m, 4 H), 3.62 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 2 H), 3.42 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 397 a 2.87 min.
Ejemplo 42	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.23-9.23 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 365 a 3.77 min.
Ejemplo 43	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.99 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17-8.15 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.03 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.33 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 366 a 4.01 min.

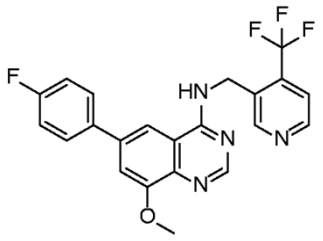
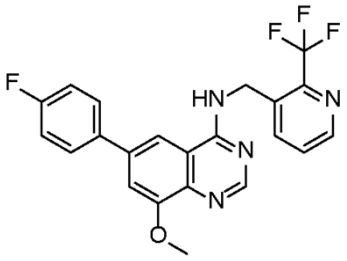
Ejemplo 44	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.81 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 365 a 3.65 min.
Ejemplo 45	6-(4-Fluorofenil)-N-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilmetil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.90 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.99-7.92 (m, 3 H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.89 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 401 a 3.51 min.

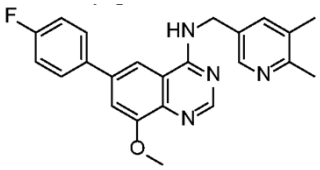
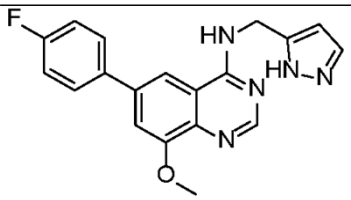
Ejemplo 46	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.97 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 3 H), 5.22 (q, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 460 at 3.66 min.
Ejemplo 47	N-((4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.90 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 5.00 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 1.34 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 379 a 3.42 min.

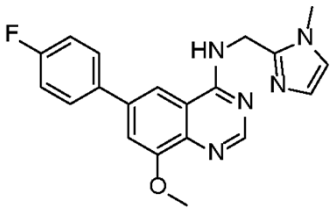
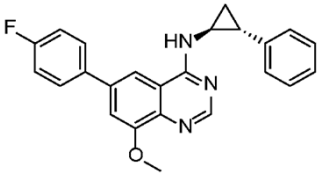
Ejemplo 48	N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-ilmetil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.40 (dd, J = 1.5, 6.6 Hz, 1 H), 9.07 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1 H), 8.91-8.88 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.99 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46-7.36 (m, 3 H), 5.11 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 402 a 3.46 min.
Ejemplo 49	3-(((6-(4-Fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 11.71-11.68 (m, 1 H), 8.66 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.98 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 391 a 3.88 min.

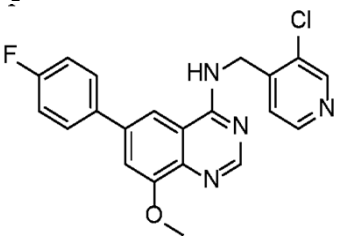
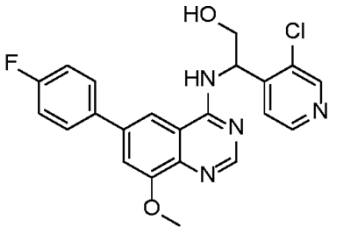
Ejemplo 50	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.28 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1 H), 8.83 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.03-7.95 (m, 4 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H, 5.19 d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 429 a 4.31 min.
Ejemplo 51	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((3-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.16 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.98 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 7.44 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 5.07 3.60 (s, 2 H), 2.42 (dd, J = 4.9, 4.9 1 Hz, 4 H), 1.54-1.45 (m, 4 H), 1.38 (d, J = 4.8 Hz, 2 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 449 at 4.57 min.

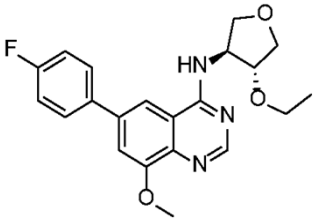
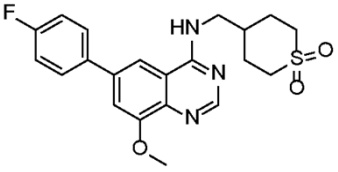
Ejemplo 52	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.91 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.79 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 365 a 2.89 min.
Ejemplo 53	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.73 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.59 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.81 (d, J- 8.7 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), (s, 3 H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 458.5 a 2.40 min.

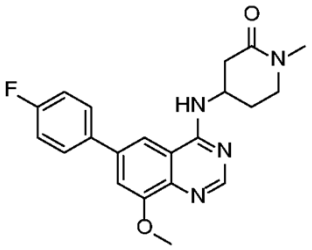
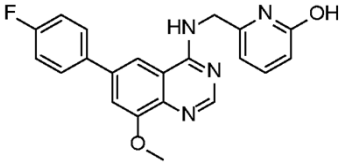
Ejemplo 54	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((4-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.80-8.75 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.90 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 428.4 a 3.50 min.
Ejemplo 55	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((2-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.28-9.28 (m, 1 H), 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.70-7.63 (m, 2 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.04 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 429.2 a 4.76 min.

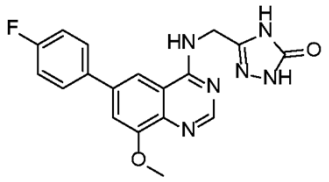
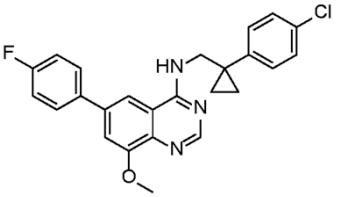
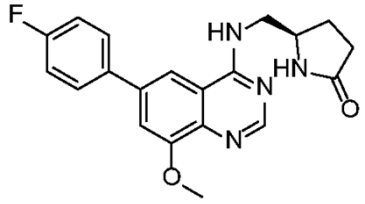
Ejemplo 56	N-((5,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.99 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 2 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.77 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 389.3 a 2.46 min.
Ejemplo 57		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.74 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.22 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (Método 4 : MH+ = 350 a 2.96 min.

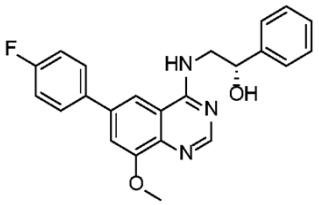
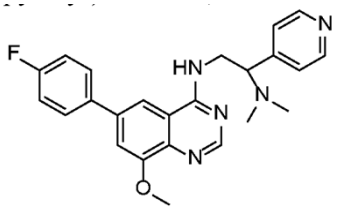
Ejemplo 58	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilimidazol-2-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.75 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.20-8.17 (m, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.82 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 364 a 2.23 min.
Ejemplo 59	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-fenilciclopropil) quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.50-8.47 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 7.95-7.90 m, 2 H, 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.35-7.30 (m, 2 H), 7.27-7.20 (m, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 3.32-3.25 (m, 1 H), 2.22-2.16 (m, 1 H), 1.50-1.34 (m, 2 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 386 a 5.1 min.

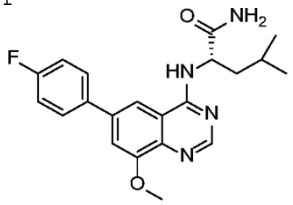
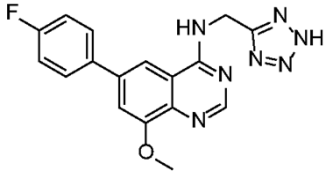
Ejemplo 60	N-[(3-cloro-4-piridil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.43-7.35 (m, 3 H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 395 a 4.48 min.
Ejemplo 61	2-(3-cloro-4-piridil)-2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]etanol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.76 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.45-8.42 (m, 2 H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J = 3.1, 5.4, 12.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.90-5.83 (m, 1 H), 5.32 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.92-3.85 (m, 2 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 425 at 4 min.

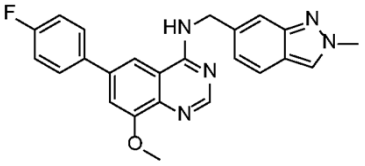
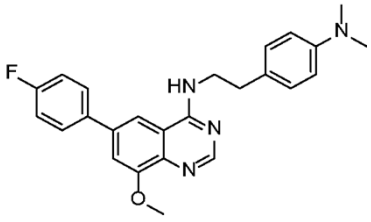
Ejemplo 62	N-[(3S,4R)-4-etoxitetrahidrofuran-3-il]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.50 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.74 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 4.16-4.12 (m, 1 H), 4.10 (dd, J = 5.9, 9.5 Hz, 1 H), 4.04-3.99 (m, 4 H), 3.85-3.70 (m, 3 H), 3.58 (ddd, J = 7.0, 9.5, 14.0 Hz, 1 H), 1.17 (dd, J = 7.0, 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 384 a 4.45 min.
Ejemplo 63	N-[(1,1-dioxotian-4-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (s, 2 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.51 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 2 H), 3.20-3.01 m, 4 H, 2.16-2.08 m, 3 H), 1.77-1.66 (m, 2 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 416 a 3.99 min.

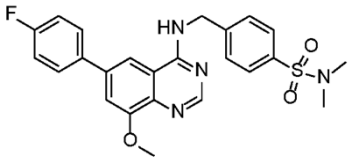
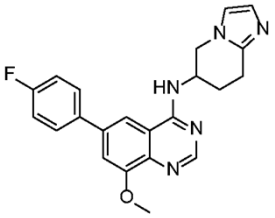
Ejemplo 64	4-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-metil-piperidin-2-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.47 (s, 1 H), 8.12-8.08 (m, 2 H), 7.91 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.67-4.56 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.75-2.68 (m, 1 H), 2.45 (dd, J = 9.7, 16.9 Hz, 1 H), 2.19 (ddd, J = 1.8, 3.3, 12.8 Hz, 1 H), 2.01-1.89 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 381 a 2.9 min.
Ejemplo 65	6-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1H-piridin-2-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 3 H), 6.21 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 377 a 2.84 min.

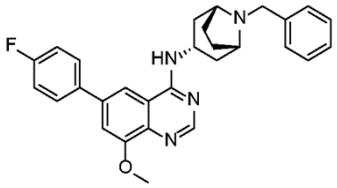
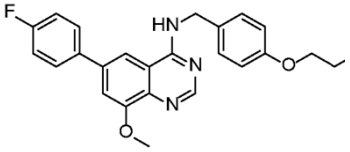
Ejemplo 66	3-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 367 a 2.62 min.
Ejemplo 67	N-[[1-(4-clorofenil)ciclopro-pil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.38 (s, 1 H), 8.19 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91-7.87 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.41-7.35 (m, 4 H), 7.31-7.28 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), l. 11-1.06 (m, 2 H), 0.85-0.80 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 434 a 4.17min.
Ejemplo 68	(5R)-5-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil] pirrolidin-2-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.84-8.84 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.96-3.88 (m, 1 H), 3.68-3.61 (m, 2 H), 2.28-2.10 (m, 3 H), 1.89-1.81 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 367 a 2.78 min.

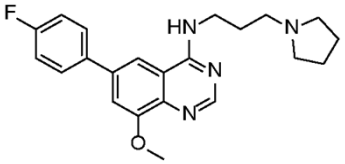
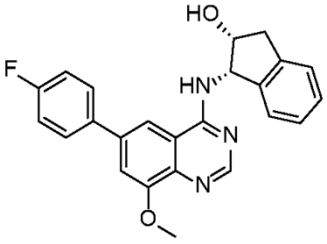
Ejemplo 69	(1S)-2-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-fenil-etanol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44- 7.34 (m, 6H), 7.27 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=4.3, 8.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H). LCMS (Método 3): [MH+] = 390 a 4.47 min.
Ejemplo 70	N'-[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]-N,N-dimetil-1-(4-piridil)etano-1,2-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.51 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.96-3.84 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 418 a 4.05 min.

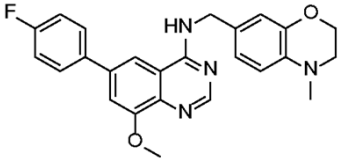
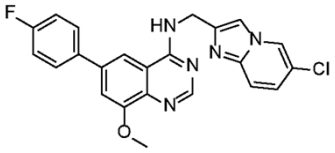
Ejemplo 71	(2S)-2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-4-metil-pentanamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.41 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.98-7.94 (m, 2 H), 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 4.87 (ddd, J = 4.4, 7.9, 10.8 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 1.92-1.62 (m, 3 H), 0.92 (dd, J = 6.5, 26.6 Hz, 6 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 383 a 3.31 min.
Ejemplo 72	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(2H-tetrazol-5-ilmetil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.09 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 2 H, 7.96-7.92 m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.07 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.56 (s, 1 H), 1.28-1.17 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 352 a 2.81 min.

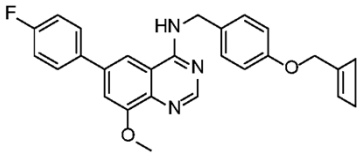
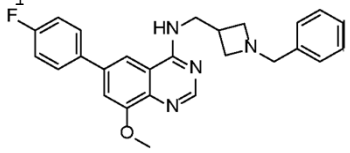
Ejemplo 73	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(2-metilindazol-6-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.86 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.22-8.18 (m, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.54-7.48 (m, 2 H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J = 6.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 4): MH+ = 414 a 3.29 min.
Ejemplo 74	N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.47 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.71 (dd, J = 5.9, 14.7 Hz, 2 H), 2.88 (app d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.85 (s, 6 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 417 a 2.97 min.

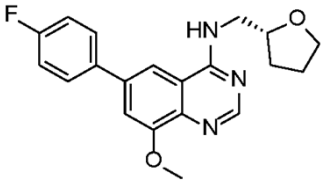
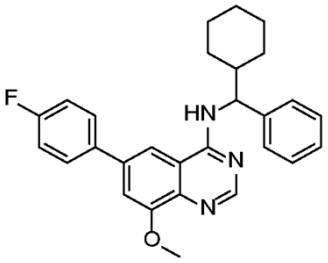
Ejemplo 75	4-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J= 1.3 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 5.5, 8.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.93 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.60 (s, 6 H). LCMS (Método 4): MH+ = 467 a 3.51 min.
Ejemplo 76	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.52 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.47 (dd, J = 5.2, 12.2 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.94 (dd, J = 9.0, 12.2 Hz, 1 H), 3.09-2.87 m, 2 H, 2.28-2.11 m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 390 a 2.27 min.

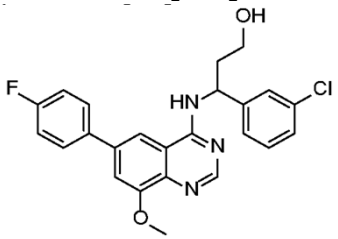
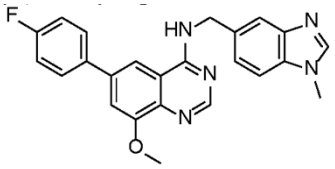
Ejemplo 77	N-[(1R,5S)-8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1] octan-3-il]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.90 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 6 H), 7.25 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.75-4.67 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.85-1.79 (m, 4 H), 1.76-1.68 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 469 a 2.67 min.
Ejemplo 78	N-[[4-[2-(dimetilamino)etoxi] fenil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.84 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.44-7.34 (m, 4 H), 6.96-6.92 (m, 2 H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.06 (s, 6 H), 2.65 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H). LCMS (Método 4): MH+ = 447 a 2.58 min.

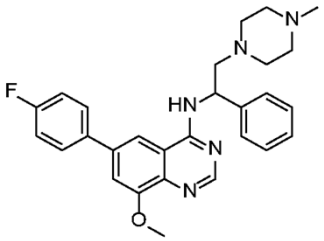
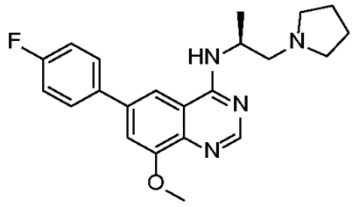
Ejemplo 79	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.48 (s, 1 H), 8.44 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.64 (ddd, J = 6.5, 6.5, 6.5 Hz, 2 H), 2.74-2.65 (m, 6 H), 1.98-1.88 (m, 2 H), 1.81-1.74 (m, 4 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 381 a 2.24 min.
Ejemplo 80	(1S,2R)-1-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]indan-2-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.48 (s, 1 H), 8.36-8.32 (m, 2 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.35-7.20 (m, 6 H), 5.93 (dd, J = 4.9, 8.2 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.16 (dd, J = 4.9, 16.3 Hz, 1 H, 2.92 d, J = 15.9 Hz, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 402 a 3.56 min.

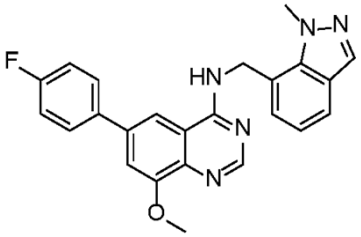
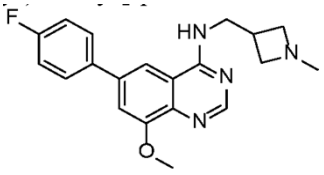
Ejemplo 81	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.69 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14-8.11 (m, 1 H), 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2 H), 6.81 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.20-4.17 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.18-3.15 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 431 a 3.7 min.
Ejemplo 82	N-[(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.88 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.56-7.51 (m, 2 H), 7.36 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2 H), 7.24 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1 H), 4.89 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 434 a 3.04 min.

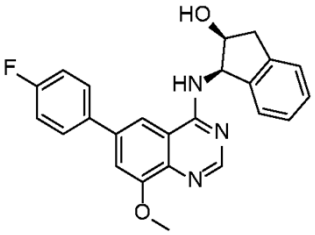
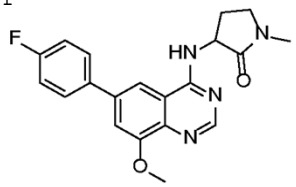
Ejemplo 83	N-[(4-benciloxifenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.77 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.44-7.29 (m, 9 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 466 a 4.23 min.
Ejemplo 84	N-[(1-bencilazetidin-3-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8.52 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 1 H), 7.82-7.77 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.41-7.31 (m, 4 H), 7.28-7.23 (m, 3 H), 4.41 (dd, J = 2.2, 13.0 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.09-3.84 (m, 3 H), 3.52-3.38 (m, 1 H), 2.84-2.78 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 429 at2.41 min.

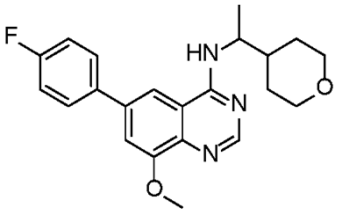
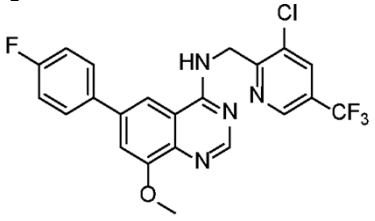
Ejemplo 85	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.41 (s, 2 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 7.94-7.90 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.19-4.11 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84-3.78 (m, 1 H), 3.68-3.58 (m, 3 H), 2.00-1.77 (m, 3 H), 1.68-1.58 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 354 a 4.36 min.
Ejemplo 86	N-[ciclohexil(fenil)metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94- 7.89 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.39 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=9.5, 9.5 Hz, 1H), 4.08 (q, J=5.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.70 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.61 (dd, J=9.1, 9.1 Hz, 2H), 1.29-0.88 (m, 6H). LCMS (Método 4): [MH+] = 442 a 4.49 min.

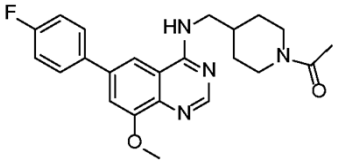
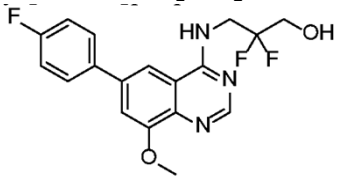
Ejemplo 87	3-(3-clorofenil)-3-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]propan-1-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.45-7.35 (m, 4 H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J = 8.3, 14.2 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.58-3.44 (m, 2 H), 2.25-2.14 (m, 1 H), 2.09-1.98 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 438 a 3.69 min .
Ejemplo 88	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilbencimidazol-5-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.92 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.54-7.51 (m, 2 H), 7.40-7.33 (m, 3 H), 4.93 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 414 a 2.51 min .

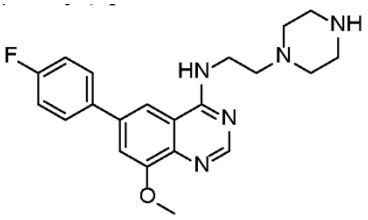
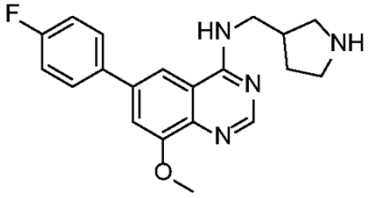
Ejemplo 89	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenil-etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 3 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.34 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2 H), 7.24 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 5.80-5.72 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.02 (dd, J = 9.8, 12.7 Hz, 1 H), 2.68 (dd, J = 5.2, 12.7 Hz, 1 H), 2.58 (br s, 3 H), 2.35-2.35 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 472 a 2.77 min.
Ejemplo 90	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1S)-1-metil-2-pirrolidin-1-il-etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.89 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.75-4.66 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.81 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 1 H), 2.73-2.62 (m, 5 H), 1.70 (s, 4 H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 381 a 2.34 min.

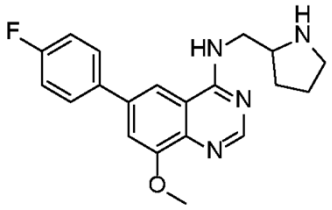
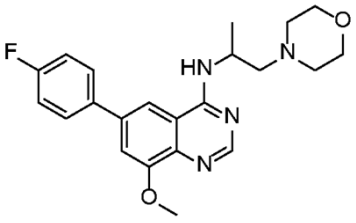
Ejemplo 91	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilindazol-7-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38-7.32 (m, 3 H), 7.12-7.07 (m, 1 H), 5.27 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.27 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 414 a 4.48 min.
Ejemplo 92	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilazetidin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.22 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.11-4.07 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.76-3.66 (m, 2 H), 3.36-3.29 (m, 1 H), 2.73-2.68 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.22-2.19 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 353 a 2.14 min.

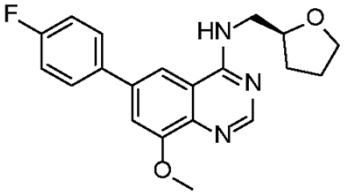
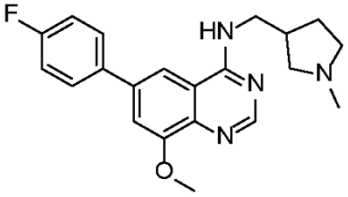
Ejemplo 93	(1R,2S)-1-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]indan-2-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.50 (s, 1 H), 8.40-8.36 (m, 2 H), 8.00-7.96 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.37-7.21 (m, 6 H), 5.95 (dd, J = 5.0, 8.2 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.68 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.17 (dd, J = 5.0, 16.1 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 15.9 Hz, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 402 a 3.56 min.
Ejemplo 94	3-[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-1-metil-pirrolidin-2-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.10-9.10 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.19-8.14 (m, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.19 (q, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.50-2.44 (m, 1 H), 2.06 (ddd, J = 9.3, 12.2, 18.7 Hz, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 367 a 2.85 min.

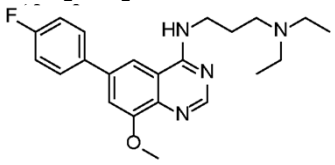
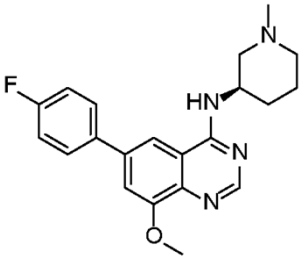
Ejemplo 95	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-tetrahidropiran-4-iletil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.41 (s, 1 H), 8.16-8.12 (m, 2 H), 7.94-7.90 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.38 (dd, J = 8.0, 14.9 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90-3.82 (m, 2 H), 3.33-3.21 (m, 2 H), 1.88-1.78 (m, 1 H), 1.69 (dd, J = 13.0, 13.0 Hz, 2 H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 5 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 382 a 3.32 min.
Ejemplo 96	N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.94 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.5, 12.1 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.07 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 463 a 3.91 min.

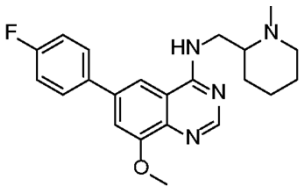
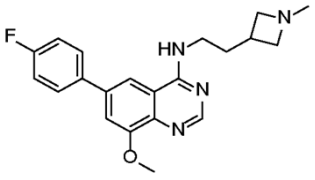
Ejemplo 97	1-[4-[[[6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]metil]-1-piperidil]etanona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.56-3.47 (m, 2 H), 3.04-2.96 (m, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 1.99 (s, 4 H), 1.80-1.73 (m, 2 H), 1.26-1.02 (m, 2 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 409 a 4.01 min.
Ejemplo 98	2,2-difluoro-3-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]propan-1-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.97- 7.93 (m, 2H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.9, 8.9 Hz, 2H), 5.66- 5.65 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.70 (dd, J=13.7, 13.7 Hz, 2H). LCMS (Método 4): [MH+] = 364 a 3.02 min.

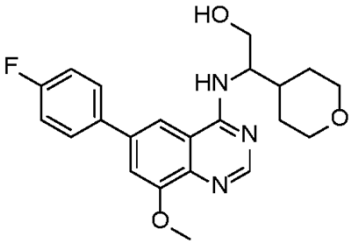
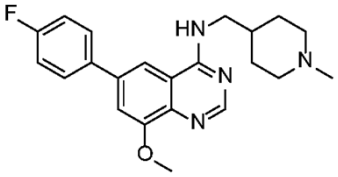
Ejemplo 99	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-piperazin-1-iletil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.91 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.0 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.73-3.66 (m, 2 H), 3.42-3.31 (m, 1 H), 2.90 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.54 (m, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 382 a 2.18 min.
Ejemplo 100	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(pirrolidin-3-ilmetil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.54 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.69-3.54 (m, 2 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 3.12-3.04 (m, 1 H), 2.95 (dd, J = 7.0, 11.4 Hz, 1 H), 2.76-2.67 (m, 1 H), 2.06-1.93 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 353 a 2.22 min.

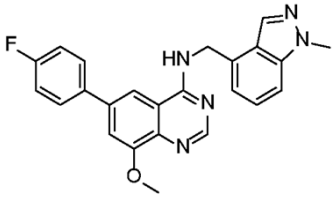
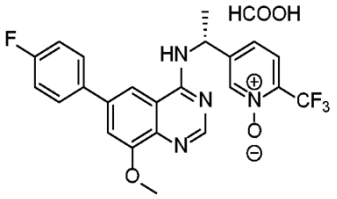
Ejemplo 101	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(pirrolidin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.09 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.91-3.62 (m, 3 H), 3.18-3.01 (m, 2 H), 2.09-1.99 (m, 1 H), 1.95-1.78 (m, 2 H), 1.65 (ddd, J = 7.8, 12.5, 15.9 Hz, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 353 a 2.22 min.
Ejemplo 102	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-morfolino-etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.78-4.67 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.54 (dd, J = 4.6, 4.6 Hz, 4 H), 2.60 (dd, J = 7.3, 12.3 Hz, 1 H), 2.49-2.38 (m, 5 H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 397 a 2.3 min.

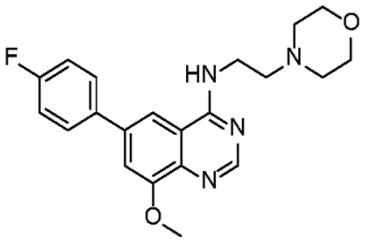
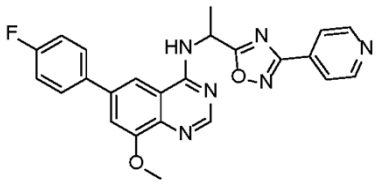
Ejemplo 103	(S)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.45-8.42 (m, 2 H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.20-4.12 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.86-3.79 (m, 1 H), 3.70-3.59 (m, 3 H), 2.02-1.79 (m, 3 H), 1.70-1.60 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 354 a 4.42 min.
Ejemplo 104	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.61-3.46 (m, 2 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.70-2.64 (m, 2 H), 2.60-2.55 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.03-1.93 (m, 1 H), 1.64-1.54 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 367 a 2.24 min.

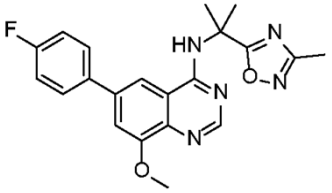
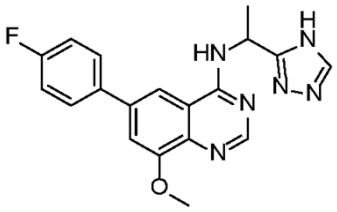
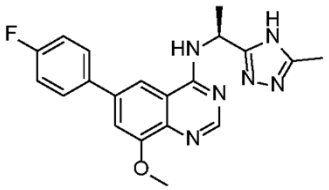
Ejemplo 105	N^1,N^1-dietil-N^3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)propano-1,3-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.58 (dd, J = 6.9, 12.4 Hz, 2 H), 2.62-2.54 (m, 6 H), 1.87-1.78 (m, 2 H), 0.99 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 6 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 383 a 2.31 min.
Ejemplo 106	(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metilpiperidina-3-il)quinazolina-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 3 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.47-4.37 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.05 (dd, J = 3.6, 10.5 Hz, 1 H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.04-1.92 (m, 3 H), 1.82-1.74 (m, 1 H), 1.68-1.57 (m, 1 H), 1.52-1.40 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 367 a 2.28 min.

Ejemplo 107	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (s, 1 H), 8.29 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.98-3.90 (m, 1 H), 3.59-3.53 (m, 1 H), 3.04-2.95 (m, 1 H), 2.69-2.68 (m, 1 H), 2.56 (d, J = 2.6 Hz, 3 H), 2.43-2.41 (m, 1 H), 1.83-1.79 (m, 1 H), 1.75-1.69 (m, 1 H), 1.62-1.52 (m, 2 H), 1.49-1.27 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 381 a 2.32 min.
Ejemplo 108	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(1-metilazetidin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.90-7.86 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.08-3.95 (m, 6 H), 3.70 (dd, J = 7.3, 11.0 Hz, 1 H), 2.74-2.68 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.22-2.11 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 416 a 3.99 min.

Ejemplo 109	Formiato de 2-[[6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-2-tetrahidropiran-4-il-etanol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.76 (s, 1 H), 4.40-4.31 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.70-3.62 *(m*, 2 H), 3.35-3.24 *(m*, 2 H), 2.08-1.99 (m, 1 H), 1.71 (dd, J = 11.9, 28.0 Hz, 2 H), 1.39-1.23 (m, 2 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 398 a 3.88 min.
Ejemplo 110	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metil-4-piperidil)metil] quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.34 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 2.89 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.09-2.03 (m, 2 H), 1.76 (dd, J = 10.2, 10.2 Hz, 3 H), 1.34-1.24 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 381 a 2.27 min.

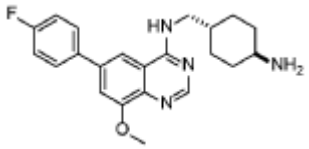
Ejemplo 111	6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1-metilindazol-4-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 10.61 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 5.6, 8.3 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45-7.36 (m, 3 H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 414 a 4.65 min.
Ejemplo 112	Formiato 1-óxido de (R)-5-(1-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil) piridina 	LCMS: 0.67 min, 459.1 [M+H]+, Método 5. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.51 (br d, J=6.58 Hz, 1 H) 8.37- 8.44 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.85 - 7.97 (m, 3 H) 7.55 (br d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 2 H) 5.55 (br t, J=6.58 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 1.64 (br d, J=7.02 Hz, 3 H).

Ejemplo 113	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-morfolinoetil) quinazolin-4-amina 	LCMS: 0.85 min, 383.2 [M+H]+, Método 5. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 (s, 1 H) 8.23 (br t, J=5.15 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 7.78-7.94 (m, 2 H) 7.45 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=8.88 Hz, 2 H) 3.96 s, 3 H 3.61 - 3.70 m, 2 H 3.50-3.57 (m, 4 H) 2.56 (br t, J=7.02 Hz, 2 H) 2.37- 2.44 (m, 4 H).
Ejemplo 291	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.95 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.85-8.83 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.02-7.96 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.98-5.93 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 1.88 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 443 a 3.32 min.

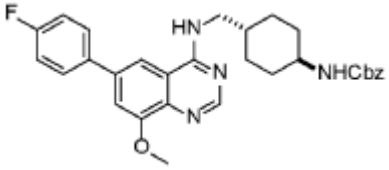
Ejemplo 293	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.81-8.79 (m, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.98-7.92 (m, 4 H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.94-5.89 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.84 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 392 a 4.41 min.
Ejemplo 294	(rac)-N-(1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 13.82-13.82 (m, 1 H), 8.62-8.54 (m, 1 H), 8.43-8.40 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95-7.95 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.39-7.38 (m, 2 H), 5.79-5.79 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 1.67-1.67 (m, 3 H). 1 *NH* no observado. LCMS (Método 4): [MH+] = 365 a 2.86 min.
Ejemplo 295	(S)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 13.37-13.37 (m, 1 H), 8.46-8.46 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95 (s, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 5.73-5.73 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.63-1.62 (m, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 379 a 2.91 min. Análisis quiral (Método 20) a 2.29 min.

Ejemplo 114

N-(((1r,4r)-4-Aminociclohexil)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina



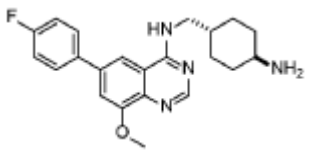
Paso 1: Preparación de ((1r,4r)-4-(((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil) ciclohexil)carbamato de bencilo



A una solución de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-ol (Compuesto Intermediario 3) (80 mg, 0.30 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se adicionó sucesivamente hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (169 mg, 0.32 mmol) y di-isopropiletilamina (0.32 mL, 1.85 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 20 min, entonces se adicionó ((1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil)carbamato de bencilo (93 mg, 0.36 mmol) y el calentamiento se mantuvo a 40 °C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 20 mL), se pasó a través de una frita hidrofóbica y el solvente

se removió *in vacuo*. El residuo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Preparación de N-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina

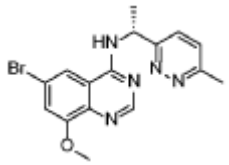


El nitrógeno se burbujeó durante 5 minutos a través de una solución de ((1r,4r)-4-(((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)metil)ciclohexil)carbamato de bencilo (152 mg, 0.30 mmol) en MeOH (3.0 mL) entonces se adicionó Pd/C (10%) (31 mg, 0.03 mmol) seguido de adición en porciones de borohidruro de sodio (88 mg, 2.36 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y entonces se cargó en un cartucho SCX. El cartucho se lavó con metanol y el filtrado se recogió cuando se eluyó con una solución 7M de amoníaco en metanol. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (2.0 mg, 1.8%) como un sólido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) d 8.45 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.72-7.68 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.41 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.95-2.86 (m, 1 H), 1.97-1.87 (m, 4 H), 1.80-1.70 (m, 1 H), 1.32-1.03 (m, 4 H). LCMS (Método

4): [MH+] = 381 a 2.43 min.

Compuesto Intermediario 4

(R)-6-bromo-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)-quinazolin-4-amina

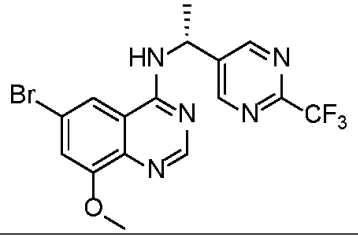
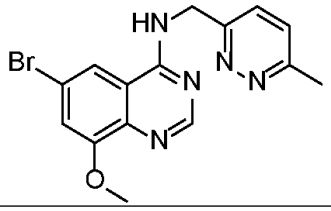
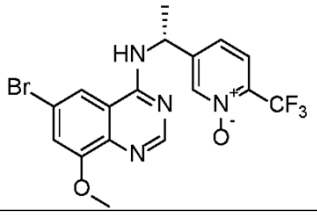


A una solución de 6-bromo-8-metoxiquinazolin-4-ol (Compuesto Intermediario 2) (65 mg, 0.27 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) se adicionó sucesivamente hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (139 mg, 0.27 mmol) y di-isopropiletilamina (0.2 mL, 0.81 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante una hora, entonces se adicionó (R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etan-1-amina (65 mg, 0.27 mmol) y el calentamiento se mantuvo a 60 °C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% (10% MeOH en acetato de etilo) en acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido beige (100 mg, rendimiento cuantitativo).

LCMS (Método 4): [MH+] = 374 a 2.42 min.

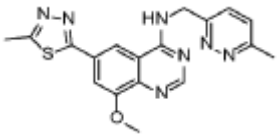
Los siguientes compuestos intermediarios reportados en la tabla a continuación se sintetizaron siguiendo el mismo

procedimiento descrito para la preparación de (R)-6-bromo-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina (Compuesto Intermediario 4):

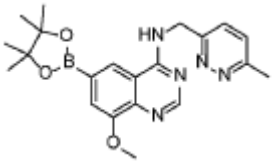
Compuesto Intermediario No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos LC-MS
Intermediario 5	6-Bromo-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina	LCMS (Método 4): [MH+] = 428 a 3.19 min. 
Intermediario 6	6-Bromo-8-metoxi-N-((6-metilpirimidin-3-il]metil]quinazolin-4-amina	LCMS (Método 3): [MH+] = 360 a 3.06 min. 
Intermediario 7	1-óxido de (R)-5-(1-((6-Bromo-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifliorometil) piridin	LCMS (Método 4): [MH+] = 443 a 2.72 min. 

Ejemplo 115

8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina



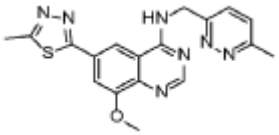
Paso 1: Preparación de 8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina



Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos a través de una mezcla de 6-bromo-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (Compuesto Intermediario 6) (250 mg, 0.69 mmol), bis-(pinacolato)diboro (194 mg, 0.76 mmol), [1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (25 mg, 0.03 mmol) y acetato de potasio (204 mg, 2.08 mmol) en 1,4-dioxano (15.0 mL). La mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite® y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Preparación de 8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-

il)metil)quinazolin-4-amina

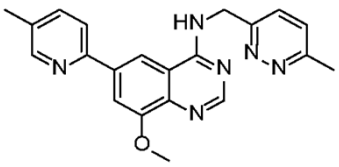
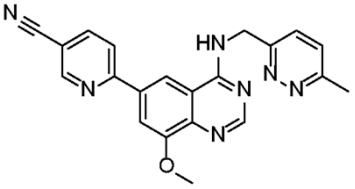


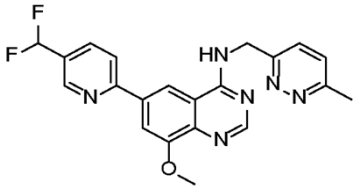
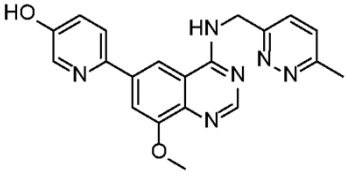
Se burbujeó nitrógeno durante 5 min a través de una mezcla de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (34 mg, 0.19 mmol), 8-metoxi-N- ((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-amina (70 mg, 0.17 mmol), carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol) y agua (0.5 mL) en 1,4-dioxano (4.0 mL), entonces se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 16 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (21.0 mg, 32%).

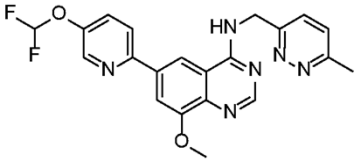
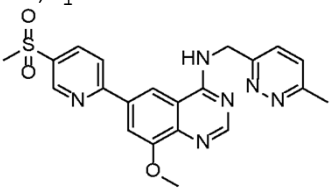
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.31 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 380 a 2.13 min.

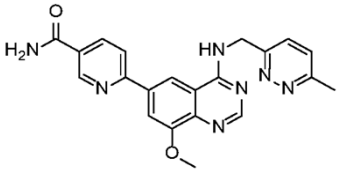
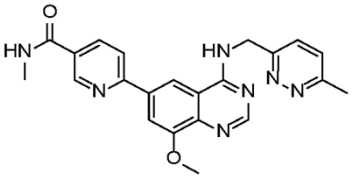
Los siguientes compuestos reportados en la tabla a

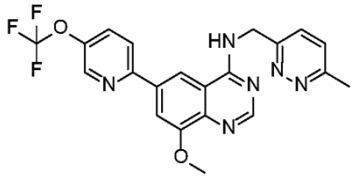
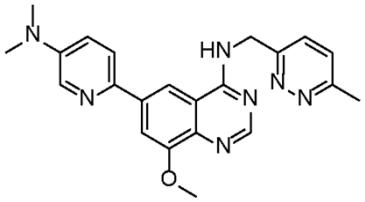
continuación se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de 8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina:

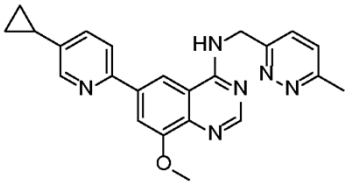
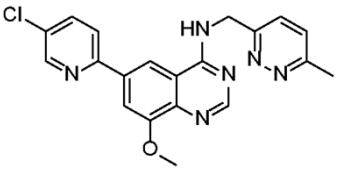
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS
Ejemplo 116	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 1.7, 6.7 Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 373 a 2.46 min.
Ejemplo 117	6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)nicotinonitrilo 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.22-9.16 (m, 2 H), 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.55-8.50 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 384 a 3.09 min.

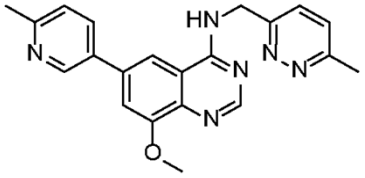
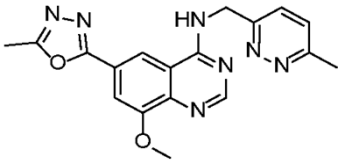
Ejemplo 118	6-(5-(Difluorometil) piridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.19 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.25 (t, J = 55.4 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 409 a 3.33 min.
Ejemplo 119	6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)piridin-3-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 10.74-9.99 (m, 1 H), 9.03 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 375 a 2.14 min.

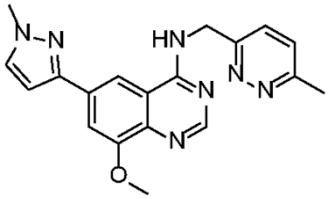
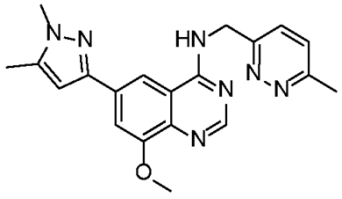
Ejemplo 120	6-(5-(Difluorometoxi) piridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.13 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 73.4 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 425 a 2.78 min.
Ejemplo 121	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(metilsulfonil) piridin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.26 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.53-8.42 (m, 3 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 437 a 3.08 min.

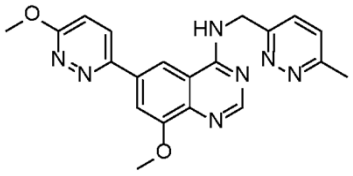
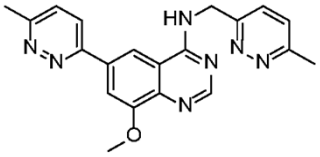
Ejemplo 122	6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)nicotinamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.20-9.17 (m, 2 H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.40 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.69-7.67 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 402 a 2.65 min.
Ejemplo 123	6-(8-metoxi-4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-6-il)-N-metilnicotinamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.19 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.74-8.70 (m, 1 H), 8.68 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.36 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.87 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 416 a 2.12 min.

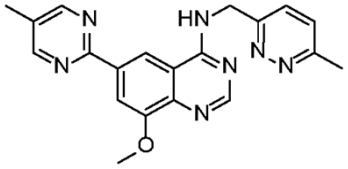
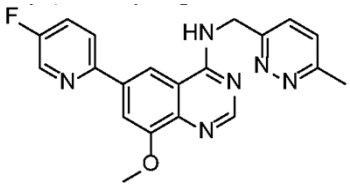
Ejemplo 124	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometoxi) piridin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.17 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 1.9, 8.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 443 a 3.10 min.
Ejemplo 125	6-[5-(Dimetilamino)-2-piridil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.43-8.38 (m, 2 H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.08-8.01 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 7.22-7.17 (m, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 2.98 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 402 a 2.33 min.

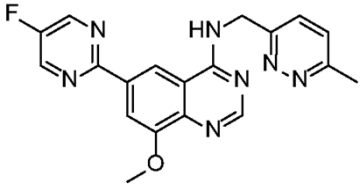
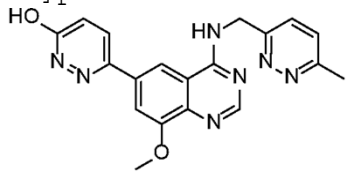
Ejemplo 126	6-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J = 1.7, 7.2 Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 2.9, 8.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.09-2.02 (m, 1 H), 1.11-1.05 (m, 2 H), 0.87-0.82 (m, 2 H). LCMS (Método 3 : MH+ = 399 a 3.82 min.
Ejemplo 127	6-(5-cloropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.14 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H, 4.02 s, 3 H, 2.61 s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 393 a 3.51 min.

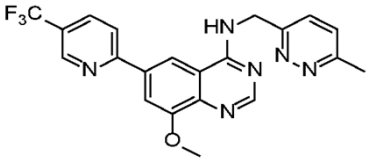
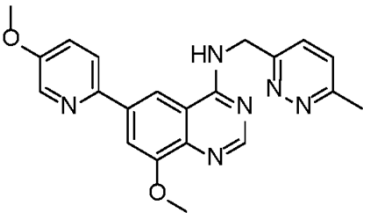
Ejemplo 128	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 9.00 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.21-8.17 (m, 1 H), 7.61-7.55 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 373 a 2.93 min.
Ejemplo 129	8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.37 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 364 a 2.03 min.

Ejemplo 130	8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.25 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.02 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 362 a 2.74 min.
Ejemplo 131	6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.95 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 376 a 2.44 min.

Ejemplo 132	8-metoxi-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.07 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 390 a 2.84 min.
Ejemplo 133	8-metoxi-6-(6-metilpiridazin-3-il)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.17 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 374 a 2.88 min.

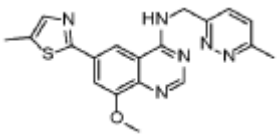
Ejemplo 134	8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.29 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 374 a 3.25 min.
Ejemplo 135	6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.12 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.27 (dd, J = 4.3, 8.9 Hz, 1 H), 8.00-7.94 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 377 a 3.45 min.

Ejemplo 136	6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDC1_3$): δ 8.76 (s, 1 H), 8.70 (s, 2 H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 4.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 378 a 3.3 min.
Ejemplo 137	6-[8-metoxi-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-6-il]piridazin-3-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 13.32 (s, 1 H), 9.05 (brs, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 376 a 2.33 min.

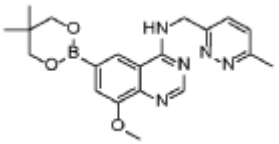
Ejemplo 138	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.21 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.43 (s, 2 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 427 a 3.06 min.
Ejemplo 139	8-metoxi-6-(5-metoxipiridin-2-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.08 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 3.1, 8.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 389 a 3.11 min.

Ejemplo 140

8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina

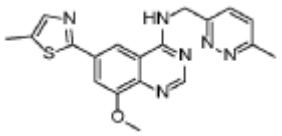


Paso 1: Preparación de 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina



El nitrógeno se burbujeó durante 5 min a través de una mezcla de 6-bromo-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (Compuesto Intermediario 6) (100 mg, 0.28 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (66 mg, 0.29 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (10 mg, 0.02 mmol) y acetato de potasio (54 mg, 0.55 mmol) en 1,4-dioxano (3.0 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la mezcla se llevó al siguiente paso como una solución de 1,4-dioxano sin purificación adicional.

Paso 2: Preparación de 8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina

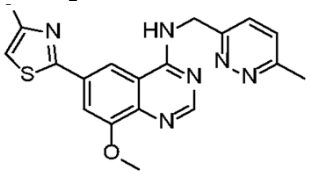
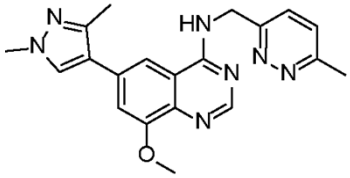


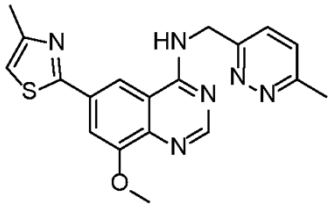
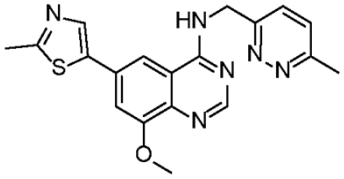
A la solución anterior de 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (100 mg, 0.28 mmol) se adicionó carbonato de cesio acuoso (181 mg, 0.56 mmol, 0.4 mL), 2-bromo-5-metiltiazol (64 mg, 0.28 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 16 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se enjuagó con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL), se pasaron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (25 mg, 24%).

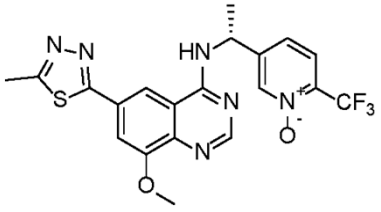
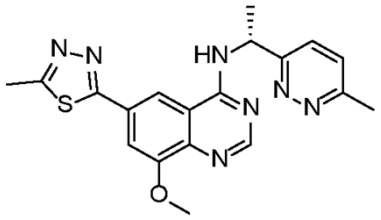
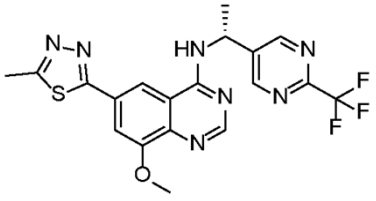
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.24 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H). LCMS (Método 3):

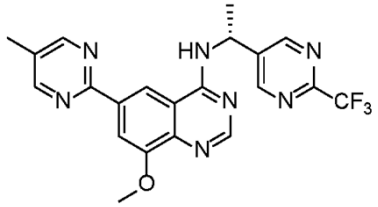
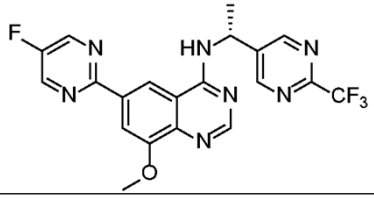
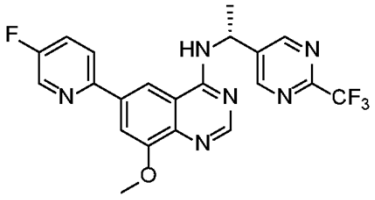
[MH+] = 379 a 3.20 min.

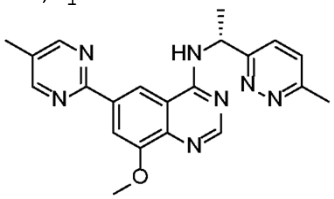
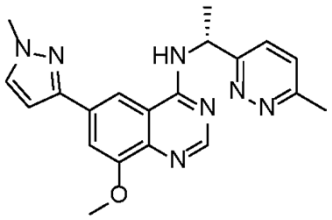
Los siguientes compuestos reportados en la tabla a continuación se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de 8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina:

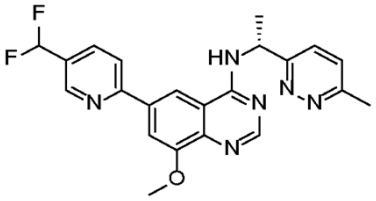
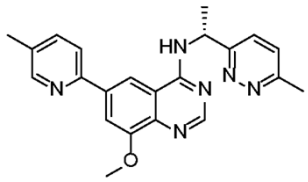
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MD
Ejemplo 141	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4-(trifluorometil) tiazol-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.37 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 433 a 2.95 min.
Ejemplo 142	6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 3 H), 5.01 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 376 a 2.37 min .

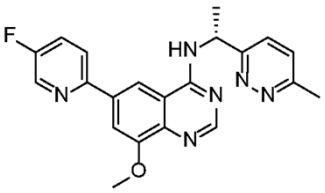
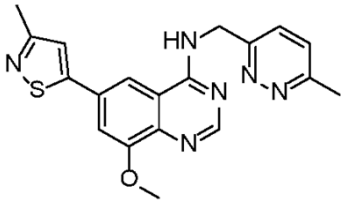
Ejemplo 143	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.26 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.44-8.41 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.03 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.49 (d, J = 0.7 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 379 a 3.39 min.
Ejemplo 144	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2-metiltiazol-5-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.98 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.94 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 379 a 2.33 min.

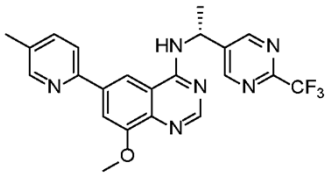
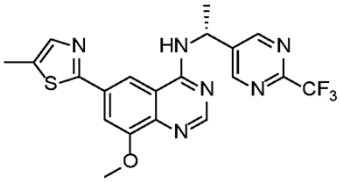
Ejemplo 145	1-óxido de (R)-5-(1-((8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)quinazolin-4-il)amino)etil)-2-(trifluorometil) piridina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.72 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.52-5.46 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 463 a 2.57 min.
Ejemplo 146	(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.87 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.71-5.65 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 394 a 2.30 min.
Ejemplo 147	(R)-8-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.88 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.71-5.66 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 448 a 4.09 min.

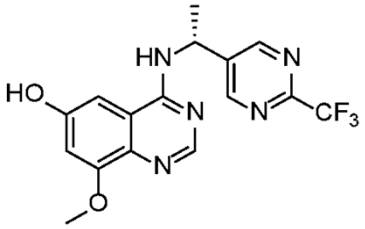
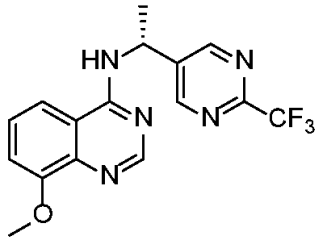
Ejemplo 148	8-Metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.20 (s, 2 H), 8.98-8.94 (m, 2 H), 8.86 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 5.73-5.68 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).LCMS (Método 3): [MH+] = 442 a 4.13 min.
Ejemplo 149	6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.20 (s, 2 H), 9.09 (s, 2 H), 9.00-8.94 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 5.73-5.68 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 446 a 3.48 min.
Ejemplo 150	6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.19 (s, 2 H), 8.76-8.72 (m, 2 H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (dd, J = 4.3, 9.0 Hz, 1 H), 8.02-7.97 (m, 2 H), 5.72-5.67 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 445 a 3.58 min.

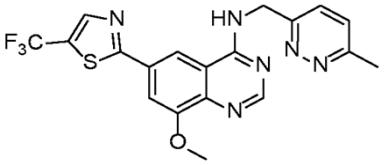
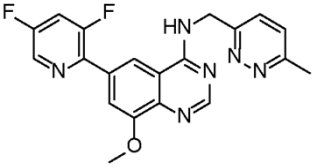
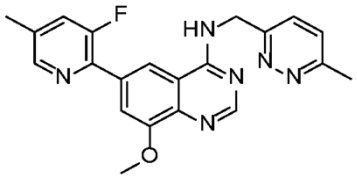
Ejemplo 151	8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.05 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 9.00 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.81-5.76 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 388 a 3.64 min.
Ejemplo 152	8-metoxi-6-(1-metilpirazol-3-il)-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.36-8.33 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.78-5.73 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 376 a 2.44 min.

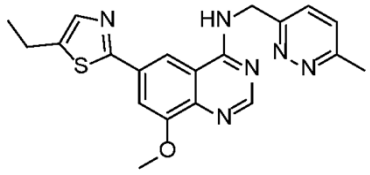
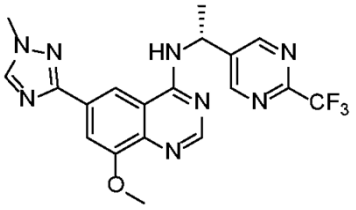
Ejemplo 153	6-[5-(Difluorometil)-2-piridil]-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (s, 1 H), 8.83 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.43-8.40 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 53.8 Hz, 1 H), 5.82-5.76 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 423 a 3.01 min.
Ejemplo 154	8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.81-5.76 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 387 a 2.64

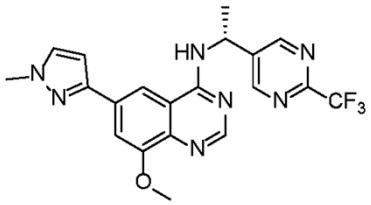
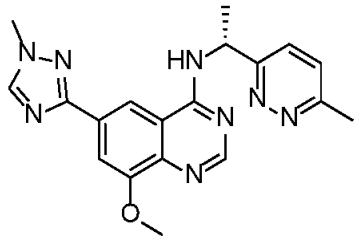
Ejemplo 155	6-(5-Fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.29 (dd, J = 4.7, 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.96-7.89 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.73 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 391 a 2.70 min.
Ejemplo 156	8-metoxi-6-(3-metilisotiazol-5-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.14 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.03 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 379 a 2.49 min.

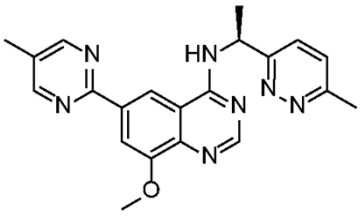
Ejemplo 157	(R)-8-metoxi-6-(5-metilpiridin-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	LCMS: Método 5 0.65 min, 441 [M+H]+, CSH 2 min. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 2 H), 8.69 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.53- 8.60 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 5.59-5.70 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.75 (d, J=7.0 Hz, 3 H)
Ejemplo 158	(R)-8-metoxi-6-(5-metiltiazol-2-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	LCMS: Método 5 0.73 min, 447 [M+H]+, CSH 2 min. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.16 (s, 2 H), 8.79 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.34- 8.50 (m, 2 H), 7.69 (dd, J=5.9, 1.1 Hz, 2 H), 5.67 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.74 (d, J=7.0 Hz, 3 H)

Ejemplo 159	(R)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-6-ol 	Compuesto obtenido como producto secundario en la preparación de Ejemplo 156B LCMS: 0.49 min, 366.1 [M+H]+, Método 5. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.87 (s, 1 H), 9.12 (s, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 8.13 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 5.50- 5.60 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.67 (d, J=7.5 Hz, 3 H)
Ejemplo 160	(R)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	Compuesto obtenido como producto secundario en la preparación de Ejemplo 156B LCMS: 0.46 min, 350 [M+H]+, Método 5 RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (s, 2 H), 8.44-8.53 *(m,* 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.83 - 7.96 (m, 1 H), 7.44- 7.55 (m, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 1 H), 5.54- 5.72 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3 H)

Ejemplo 161	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil) tiazol-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.32 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J = 1.4, 9.9 Hz, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 433 a 3.86 min.
Ejemplo 296	6-(3,5-difluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.01 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.32-4.30 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 2 H), 2.65-2.59 (m, 5 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 395 a 2.48 min.
Ejemplo 297	6-(3-Fluoro-5-metil-2-piridil)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.77 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.50-7.47 (m, 3 H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.10-2.02 (m, 1 H), 1.07-1.02 (m, 2 H), 0.89-0.84 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 392 a 2.57 min.

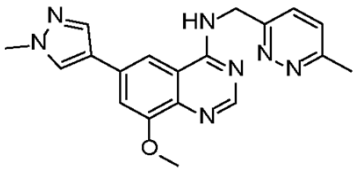
Ejemplo 298	6-(5-etiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.25 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.95 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.33 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 393 a 2.76 min.
Ejemplo 299	(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.87 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 5.72-5.66 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 4.9 Hz, 6 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] =431 a 3.51 min.

Ejemplo 300	(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.59 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.70-5.65 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 430 a 4.14 min .
Ejemplo 301	(R)-8-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.92 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.81-5.72 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 377 a 2.93 min.

Ejemplo 326	8-metoxi-N-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.99 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.81-5.76 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 388 a 3.64 min. Análisis quiral (Método 37) a 2.21 min.

Ejemplo 163

8-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina



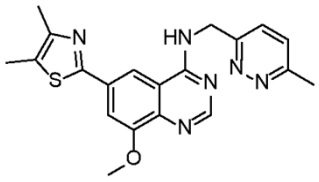
A una solución de 6-bromo-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (Compuesto Intermediario 6) (100 mg, 0.28 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) se adicionó 1-metil-4-(tributilestannil)-1H-pirazol (124 mg, 0.33 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg, 0.03 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se

filtró a través de Celite®. La torta de Celite® se enjuagó con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con fluoruro de potasio acuoso 1 N (10 mL), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (6.7 mg, 7%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 8.83 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.52-7.46 (m, 2 H), 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS

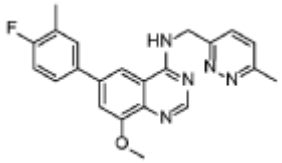
(Método 3): [MH+] = 362 a 2.64 min.

El siguiente compuesto reportado en la tabla a continuación se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de 8-metoxi-6- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina:

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MD
Ejemplo 163a	6-4,5-Dimetiltiazol-2-il)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.24 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 393 a 3.43 min.

Ejemplo 164

6-(4-fluoro-3-metilfenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina



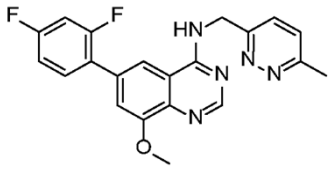
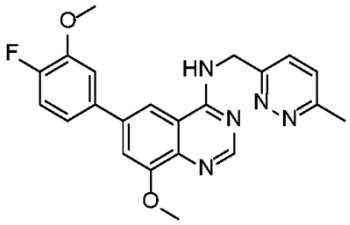
A una solución de 6-bromo-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (Compuesto Intermediario 6) (70 mg, 0.19 mmol) en 1,4-dioxano (4.0 mL) se adicionó ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico (33 mg, 0.21 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0.02 mmol), carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol) y agua (0.5 mL). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 18 h. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se

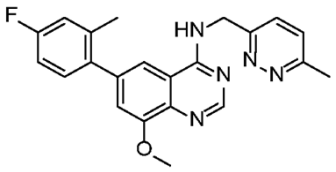
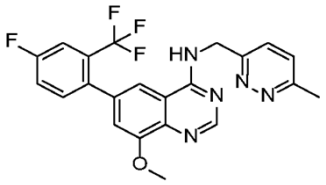
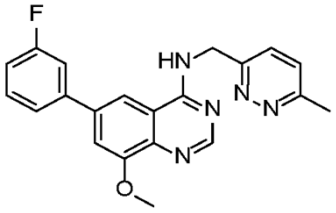
filtró a través de Celite®. La torta de Celite® se enjuagó con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 mL), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (18 mg, 24%).

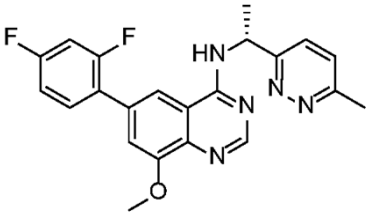
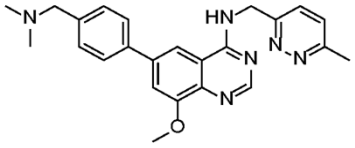
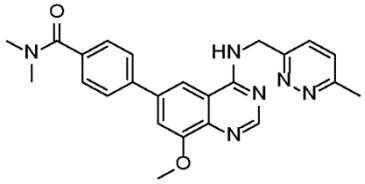
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) d 9.03 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.31 (dd, J=9.1, 9.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (d, J=1.8 Hz, 3H).

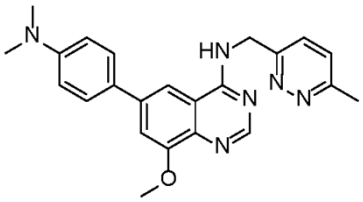
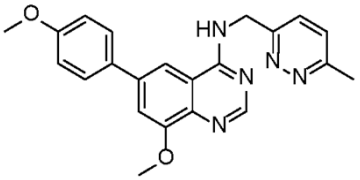
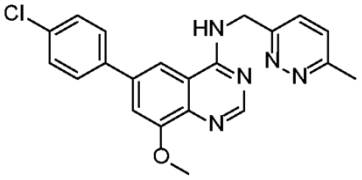
LCMS (Método 4): [MH+] = 390 a 3.12 min.

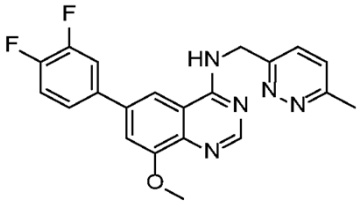
Los siguientes compuestos reportados en la tabla a continuación se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de 6-(4-fluoro-3-metilfenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina:

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MD
Ejemplo 165	6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.00 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.77-7.70 (m, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.4, 19.7 Hz, 2 H), 7.45-7.41 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30-7.25 (m, 1 H), 4.99 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 394 a 3.68 min.
Ejemplo 166	6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.03 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.60-7.49 (m, 3 H), 7.46-7.35 (m, 2 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 406 a 2.97 min.

Ejemplo 167	6-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (q, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.40 (dd, J = 6.1, 8.5 Hz, 1 H), 7.27-7.23 (m, 2 H), 7.19-7.13 (m, 1 H), 4.98 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 390 a 3.04 min.
Ejemplo 168	6-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.84-7.80 (m, 2 H), 7.73-7.62 *(m,* 2 H), 7.51 (dd, J = 8.7, 12.1 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 4.97 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 444 a 4.23 min.
Ejemplo 169	6-(3-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.61-7.55 (m, 3 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.30-7.24 (m, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 376 a 3.68 min.

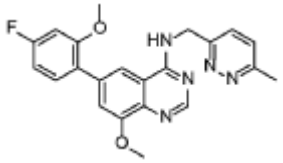
Ejemplo 170	6-(2,4-difluorofenil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.35 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.77-7.69 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.43-7.35 (m, 2 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 5.69 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 408 a 4.22 min.
Ejemplo 171	Formiato de 6-[4-[(dimetilamino)metil] fenil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.04 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.18 (d, J= 1.1 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 3.5, 5.1 Hz, 2 H), 7.52-7.44 (m, 3 H), 5.02 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 415 a 3.24 min.
Ejemplo 172	4-[8-metoxi-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.64-7.58 m, 4 H, 7.54 d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.04 (m, 6 H), 2.64 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 429 a 2.40 min.

Ejemplo 173	6-[4-(dimetilamino)fenil]-8-metoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1 H), 7.58-7.50 (m, 5 H), 7.38-7.32 (m, 2 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5. 1O (d, J = 4.1 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 2.74 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 401 a 2.78 min.
Ejemplo 174	8-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.01 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86-7.83 (m, 2 H), 7.57-7.48 (m, 3 H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 388 a 2.83 min.
Ejemplo 175	6-(4-clorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.23-8.19 (m, 1 H), 7.95-7.92 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.58-7.55 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 392 a 3.18 min.

Ejemplo 176	6-(3,4-Difluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metilpirizadin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.04 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.00 (ddd, J = 2.3, 7.8, 12.5 Hz, 1 H), 7.79-7.75 (m, 1 H), 7.65-7.59 (m, 1 H), F 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (Método 3 : MH+ = 394 a 3.79 min.

Ejemplo 176a

6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina



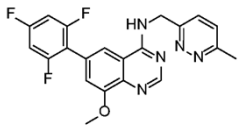
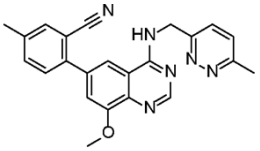
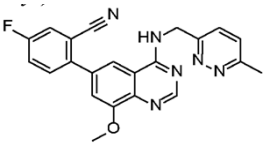
A una solución de 6-bromo-8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (compuesto intermediario 6) (70 mg, 0.19 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3.0 mL) se adicionó ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (41 mg, 0.24 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) con diclorometano (8.2 mg, 0.01 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0.40 mmol) y agua (0.3 mL). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 18 h. Después de regresar a

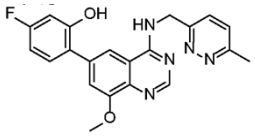
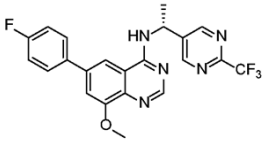
temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite®. La torta de Celite® se enjuagó con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 mL), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (35 mg, 45%).

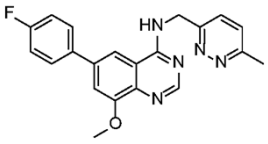
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 8.92 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.54-7.46 (m, 3 H), 7.37 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 2.4, 11.5 Hz, 1 H), 6.97-6.91 (m, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 406 a 3.97 min.

Los siguientes compuestos reportados en la tabla a continuación se prepararon mediante adaptación del procedimiento anterior iniciando del compuesto intermediario apropiado reportado en la tabla.

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS	Inicio de Compuesto Intermediario
Ejemplo 177	8-metoxi-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2,4,6-trifluorofenil) quinazolin-4-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.00 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.43 (dd,	Compuesto Intermediario 6

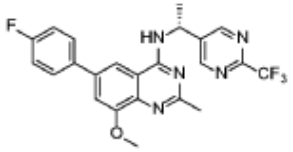
		J = 8.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 4.99 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 412 a 3.66 min.	
Ejemplo 178	2-(8-metoxi-4-(((6-metil-piridazin-3-il)metil) amino) quinazolin-6-il)-5-metil-benzonitrilo 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.05 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50-7.47 (m, 2 H), 5.02 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 387 a 3.88 min	Compuesto Intermediario 6
Ejemplo 179	5-fluoro-2-(8-metoxi-4-(((6-metil-piridazin-3-il)metil) amino) quinazolin-6-il) benzonitrilo 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.07 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.10-8.05 (m, 2 H), 7.87-7.76 (m, 2 H), 7.55-7.48 (m, 3 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 6

		LCMS (Método 4): [MH+] = 401 a 2.71 min.	
Ejemplo 180	5-fluoro-2-(8-metoxi-4-(((6-metil piridazin-3-il)metil) amino) quinazolin-6-il)fenol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 10.21 (s, 1 H), 8.92 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.54-7.44 (m, 4 H), 6.81-6.76 (m, 2 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 392 a 3.27 min.	Compuesto Intermediario 6
Ejemplo 181	(R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluoro-metil) pirimidin-5-il)etil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.79 min, m/z 443.8 [M+2]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.12 (s, 2 H), 8.55 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.14 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.83 - 7.96 (m, 2 H), 7.48 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.50-5.60 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.69 (d, J=7.0	Compuesto Intermediario 5

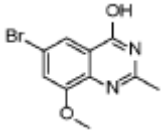
		Hz, 3 H.	
Ejemplo 182	6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-((6-metil-piridazin-3-il)metil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 6): 0.88 min, 375.9 m/z [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ Dppm 8.43 (s, 1 H), 7.66-7.84 (m, 3 H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.20- 7.30 (m, 2 H), 7.00-7.15 (m, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H 2.62 S, 3 H.	Compuesto Intermediario 6

Ejemplo 183

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



Paso 1: Preparación de 6-bromo-8-metoxi-2-metilquinazolin-4-ol

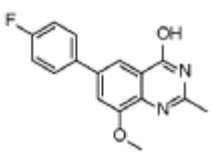


A una solución de bromhidrato ácido 2-amino-5-bromo-

3-metoxibenzoico (0.5 g, 1.53 mmol) (Compuesto Intermediario 1) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se adicionó sucesivamente hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.23 g, 1.68 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0.32 g, 1.68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.29 mL, 1.68 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió entonces a 0 °C y se adicionó solución acuosa de hidróxido de amonio al 28% (1.5 mL) gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ortoacetato de trietilo (3.4 mL, 18.36 mmol), se adicionó ácido acético (0.84 mL, 14.69 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. La reacción entonces se enfrió y concentró. El residuo crudo se trituró con iso-propanol y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.10 g, 30%).

LCMS (Método 3): [MH+] = 268/270 a 3.28 min.

Paso 2: Preparación de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-metilquinazolin-4-ol

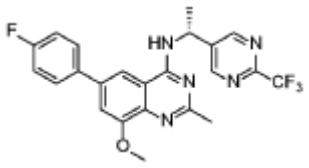


Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos a través de una mezcla de 6-bromo-8-metoxi-2-metilquinazolin-4-ol (0.10

g, 0.37 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (57 mg, 0.409 mmol), carbonato de cesio (0.46 g, 1.41 mmol), agua (0.5 mL) en 1,4-dioxano (2 mL), entonces se adicionó complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (15 mg, 0.0186 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 4 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL), la reacción se filtró y el sólido recolectado se lavó con agua (10 mL) y éter dietílico (10 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0.10 g, 94%).

LCMS (Método 3): [MH+] = 285 a 3.59 min.

Paso 3: Preparación de (R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-metil-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



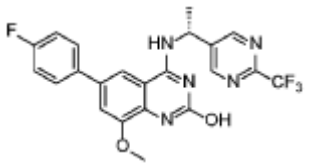
A una solución de 6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-2-metilquinazolin-4-ol (100 mg, 0.35 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se adicionó sucesivamente hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (201 mg, 0.39 mmol) y di-isopropiletilamina (0.31 mL, 1.76 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 20 min, entonces se

adicionó (R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-amina (88 mg, 0.387 mmol) y el calentamiento se mantuvo a 40 °C durante 4 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15.1 mg, 9%).

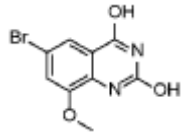
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.22 (s, 2 H), 8.55 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 5.73-5.66 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 458 a 4.97 min.

Ejemplo 184

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-amino)-quinazolin-2-ol



Paso 1: Preparación de 6-bromo-8-metoxiquinazolina-2,4-diol

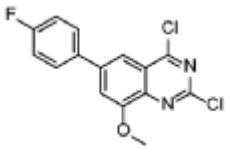


Se calentó una mezcla de bromhidrato ácido 2-amino-5-bromo-3-metoxibenzoico (Compuesto Intermediario 1) (1.0 g, 3.06 mmol) y urea (1.84 g, 30.58 mmol) a 170 °C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 mL) y se filtró. El sólido

recolectado se lavó con agua (20 mL) y éter dietílico (20 mL) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (0.7 g, 84%) que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS (Método 4): [MH+] = 271 a 3.17 min.

Paso 2: Preparación de 2,4-dicloro-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolina

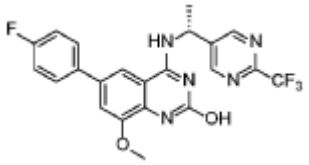


El nitrógeno se burbujeó durante 5 min a través de una mezcla de 6-bromo-8-metoxiquinazolin-2,4-diol (0.5 g, 1.84 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (284 mg, 2.03 mmol), carbonato de cesio (2.28 g, 7.01 mmol) y agua (2.5 mL) en 1,4-dioxano (10.0 mL), entonces se adicionó complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (75 mg, 0.09 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 4 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se cargó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-5% de metanol en diclorometano para dar 160 mg de un producto crudo. Este producto (68 mg) se suspendió en oxicloruro de fósforo (1 mL, 10.73 mmol) y se adicionó N,N-diisopropiletilamina (0.026 mL, 0.147 mmol) gota a gota seguido de una gota de N,N-

dimetilformamida. La solución entonces se calentó a 130°C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se absorbió con H_2O (10 mL) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (44 mg, 65%).

LCMS (Método 4): [MH+] = 323 a 5.76 min.

Paso 3: Preparación de (R)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)-amino)-quinazolin-2-ol



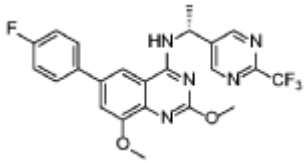
Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 2,4-dicloro-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolina (44 mg, 0.13 mmol), (R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-amina (35 mg, 0.13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.046 mL, 0.27 mmol) en diclorometano (2 mL). La reacción se diluyó entonces con H_2O (10 mL) y extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en ácido acético (2 mL) y se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del

título como un sólido blancuzco (6.1 mg, 10%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 10.04 (s, 1 H), 9.15 (s, 2 H), 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.87-7.82 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.66-5.60 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 460 a 4.5 min.

Ejemplo 185

(R)-6-(4-Fluorofenil)-2,8-dimetoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



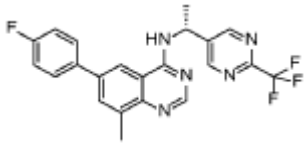
Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 2,4-dicloro-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolina (143 mg, 0.44 mmol), (R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-amina (117 mg, 0.44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.89 mmol) en diclorometano (5 mL). La reacción se diluyó entonces con H_2O (10 mL) y extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y se adicionó metóxido de sodio (25% en metanol) (0.13 mL, 0.58 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC

preparativa para dar el compuesto del título como un sólido marrón (3.5 mg, 3.2%).

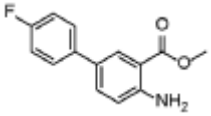
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.17 (s, 2 H), 8.68 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.61 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 474 a 3,87 min.

Ejemplo 186

(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-yodo-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



Paso 1: Preparación de 4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

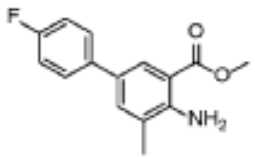


Se burbujeó nitrógeno durante 5 min a través de una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (2.00 g, 8.69 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico, éster de pinacol (2.90 g, 12.04 mmol), fosfato de potasio tribásico (3.69 g, 17.39 mmol), agua (3.5 mL) en N,N-dimetilformamida (10.5 mL), entonces se adicionó complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con

diclorometano (710 mg, 0.87 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1.25 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (100 mL) y éter dietílico (100 mL) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter dietílico (100 mL) y entonces acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-35% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2.08 g, 97%).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): d 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.50-7.44 (m, 3 H), 7.08 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H).

Paso 2: Preparación de 4-amino-4'-fluoro-5-yodo- [1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

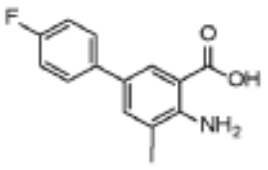


A una solución de 4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (2.08 g, 8.48 mmol) en diclorometano (25 mL) se adicionó tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (4.73 g, 12.72 mmol) y TFA (2.1 mL, 27.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El análisis de HPLC mostró conversión al 70 % y se adicionó

tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio adicional (1.25 g, 3.36 mmol) y la agitación se mantuvo durante otras 2.5 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (25 mL) y se trató con precaución con una solución de $NaHCO_3$ (7 g, 83 mmol) en agua (100 mL). La capa acuosa se recolectó y se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 25 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 8 % (100 mL), se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0–25% en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2.71 g, 86%).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): d 8.10-8.07 (m, 1 H), 8.04-8.00 (m, 1 H), 7.46-7.41 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2 H), 6.48-6.37 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H).

Paso 3: Preparación de ácido4-amino-4’-fluoro-5-yodo- [1,1’-bifenil]-3-carboxílico

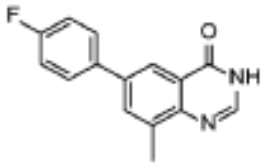


A una solución de 4-amino-4’-fluoro-5-yodo- [1,1’-bifenil]-3-carboxilato de metilo (2.59 g, 6.98 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua (5 mL) se adicionó hidróxido de litio monohidrato (1.75 g, 41.87 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y éter dietílico (100 mL) y se separó. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N (45 mL) a pH = 1 y se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2.39 g, 96%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 13.17 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 2 H), 7.27 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 6.84 (s, 2 H).

Paso 4: Preparación de 6-(4-fluorofenil)-8-yodoquinazolin-4(3H)-ona

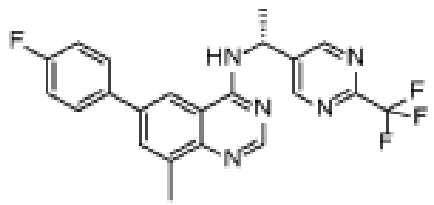


Se calentó una solución de ácido 4-amino-4'-fluoro-5-yodo- [1,1'-bifenil]-3-carboxílico (2.39 g, 6.69 mmol) en formamida (4 mL) a 130 °C durante 16 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y se agitó durante 20 minutos antes de filtrar. El sólido se lavó con agua (3 × 5 mL) entonces MeOH al 10% en éter dietílico (3 × 5 mL) para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2.14 g, 87%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 12.57 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 5.6, 7.8 Hz,

2 H), 7.38 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2 H).

Paso 5: Preparación de (R)-6-(4-fluorofenil)-8-yodo-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina

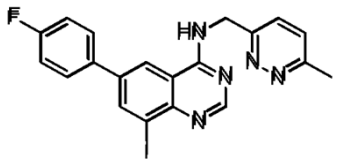


A una solución de 6-(4-fluorofenil)-8-yodoquinazolin-4-(3H)-ona (1.14 g, 3.11 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se adicionó sucesivamente hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (2.03 g, 1.25 mmol) y di-isopropiletilamina (2.7 mL, 15.57 mmol). La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante una hora, entonces se adicionó clorhidrato de (R)-1-(2- (trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-amina (0.96 g, 4.2 mmol) y el calentamiento se mantuvo a 45 °C durante 2 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y agua (175 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 20 mL), se pasó a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0–15% de acetato de etilo en diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (1.27 g, 75%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.18 (s, 2 H), 8.88 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9

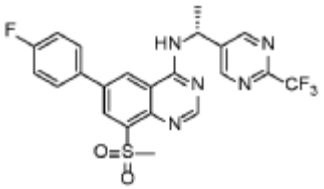
Hz, 2 H), 5.73-5.67 (m, 1 H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

El siguiente compuesto reportado en la siguiente tabla se preparó mediante adaptación del procedimiento anterior usando la amina adecuada.

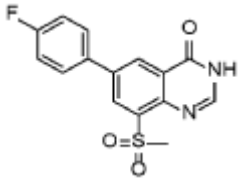
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MD
Ejemplo 187	6-(4-fluorofenil)-8-yodo-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.96 min, *m/z* 472.0. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (br t, J = 5.62 Hz, 1 H), 8.64 (s, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 7.88 (br dd, J = 8.60, 5.51 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.34 (br t, J = 8.71 Hz, 2 H), 5.02 (br d, J = 5.29 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H).

Ejemplo 188

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



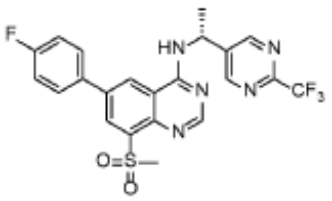
Paso 1: Preparación de 6-(4-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución de 6-(4-fluorofenil)-8-yodoquinazolin-4-(3H)-ona (200 mg, 0.546 mmol) en DMSO seco (1.5 mL), se adicionó metanosulfinato de sodio (67 mg, 0.655 mmol) seguido de yoduro de cobre(I) (10.40 mg, 0.055 mmol) y L-prolina (13 mg, 0.109 mmol). La reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 18 h. Una segunda adición de todos los reactivos condujo al consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se cargó en la columna. Purificación por cromatografía ultrarrápida RP (Biotage Isolera, cartucho de C840 g, elución de gradiente de 0 a 80% B en A; A: agua/MeCN 95:5 + HCOOH al 0.1%, B: MeCN/agua 95:5 + HCOOH al 0.1%) proporcionó el compuesto del título (52 mg, 0.163 mmol, 30%) como polvo blanco.

LCMS (Método 5): 0.81 min, 319 [M+H]+.

Paso 2: Preparación de (R)-6-(4-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



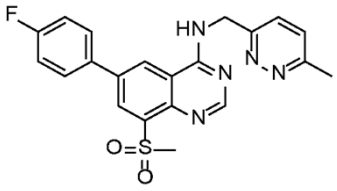
A una suspensión de 6-(4-fluorofenil)-8-

(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona (52 mg, 0.163 mmol) en DMF (1 mL), se adicionó hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (94 mg, 0.180 mmol) y di-isopropiletilamina (0.086 mL, 0.490 mmol) seguido después de 10 min por HCl de (R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-amina (56 mg, 0.245 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Purificación por cromatografía instantánea RP (Biotage Isolera, cartucho Ultra SNAP 30g, elución de gradiente de 0 a 90% de B en A; A: agua/MeCN 95:5 + 0.1% HCOOH, B: MeCN/agua 95:5 + HCOOH al 0.1%) proporcionó un compuesto del título impuro. Una segunda purificación por cromatografía instantánea (Biotage Isolera, cartucho KP-NH 28G, elución de gradiente de 5% a 100% EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 0.041 mmol, 25 % de rendimiento) como polvo amarillo pálido.

LCMS (Método 5): 1.14 min, 492 [M+H]+.

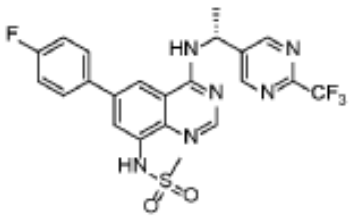
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.16 (s, 2 H), 9.04 (br d, J = 6.61 Hz, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.60, 5.29 Hz, 2 H), 7.41 (t, J = 8.82 Hz, 2 H), 5.60 - 5.70 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.28 Hz, 3 H).

El siguiente compuesto reportado en la siguiente tabla se preparó mediante adaptación del procedimiento anterior usando la amina adecuada.

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MD
Ejemplo 189	6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-8-(metilsulfonil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.82 min, *m/z* 424.0. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (br t, J = 5.18 Hz, 1 H), 8.92- 9.01 (m, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 1.54 Hz, 1 H), 7.88 (br dd, J = 8.49, 5.40 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.33 - 7.50 (m, 2 H), 5.04 (br d, J = 4.41 Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).

Ejemplo 190

(R)-N-(6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-il)metanosulfonamida



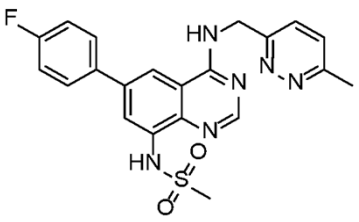
A una solución de (R)-6-(4-fluorofenil)-8-yodo-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (60 mg, 0.111 mmol) en 1,4-Dioxano (1.5 mL), se adicionó metanosulfonamida (14 mg, 0.145 mmol), yoduro de cobre(I)

(2.119 mg, 0.011 mmol), L-prolina (2.56 mg, 0.022 mmol) y carbonato de potasio (46 mg, 0.334 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con DCM y se adicionó agua. Las dos fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y la fase orgánica combinada se filtró a través de un tubo separador de fases. Los volátiles se removieron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía instantánea RP (Biotage Isolera, cartucho Ultra SNAP 30g, elución de gradiente de 5% a 100% de B en A; A: agua/MeCN 95:5 + 0.1% HCOOH, B: MeCN/agua 95:5 + HCOOH al 0.1%) proporcionó el compuesto del título (9 mg, 0.018 mmol, 16 % de rendimiento) como polvo beige pálido.

LCMS (Método 5): 1.17 min, 507 [M+H]+.

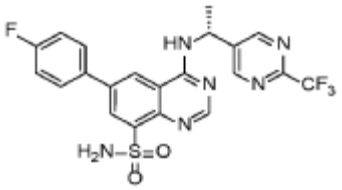
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.14 (s, 3 H), 8.71 - 8.86 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.81 (br dd, J = 8.16, 5.73 Hz, 2 H), 7.37 (br t, J = 8.71 Hz, 2 H), 5.66 (br s, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 1.71 (br d, J = 7.06 Hz, 3 H).

El siguiente compuesto reportado en la siguiente tabla se preparó mediante adaptación del procedimiento anterior.

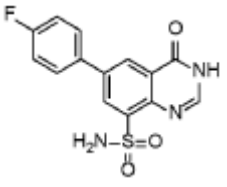
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MD
Ejemplo 191	N-(6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)metanosulfonamida 	LCMS (Método 5): 0.79 min, *m/z* 439.0. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (br s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.33 (br s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.80 (br dd, J = 8.27, 5.62 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.36 (br t, J = 8.82 Hz, 2 H), 5.01 (br d, J = 5.07 Hz, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).

Ejemplo 192

(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolina-8-sulfonamida

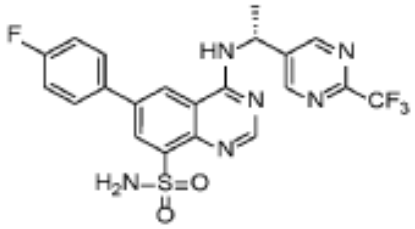


Paso 1: Preparación de 6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-sulfonamida



A una suspensión de 6-(4-fluorofenil)-8-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona (167 mg, 0.525 mmol) en THF seco (2 mL), enfriado a 0 °C, se adicionó diisopropilamida de litio 2.0 M en THF heptano etilbenceno (1.049 mL, 2.099 mmol). La reacción se calentó a TA y se agitó durante 30 minutos a la disolución completa. A la solución naranja resultante, se adicionó tributilborano 1.0 M en THF (2.62 mL, 2.62 mmol) y la reacción se calentó a 64 °C y se agitó durante 12 h. Se adicionó una solución de ácido (aminooxi)sulfónico (208 mg, 1.836 mmol) y acetato de potasio (232 mg, 2.361 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 6 horas. Los volátiles se removieron bajo presión reducida. El producto crudo se tomó con DMF y se purificó por cromatografía instantánea RP (Biotage Isolera, cartucho Ultra SNAP C1860g, elución de gradiente de 0 a 80% de B en A; A: agua/MeCN 95:5 + 0.1% HCOOH, B: MeCN/agua 95:5 + 0.1% HCOOH). Una mezcla no separable del compuesto del título y el material de inicio se aisló y se usó como tal en el siguiente paso.

Paso 2: Preparación de (R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolina-8-sulfonamida



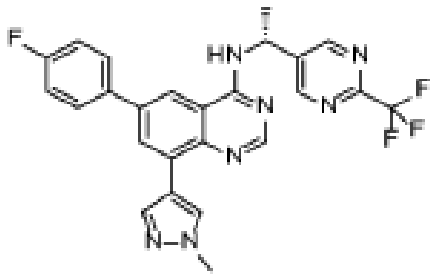
A una suspensión del 6-(4-fluorofenil)-4-hidroxiquinazolin-8-sulfonamida en crudo (40 mg, 0.125 mmol) en DMF (1.5 mL), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (78 mg, 0.150 mmol) y di-isopropiletilamina (0.066 mL, 0.376 mmol) se adicionó seguido después de 5 min por (R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etan-1-amina (36 mg, 0.188 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. La reacción se diluyó con DCM y se inactivó con agua. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. La fase orgánica combinada se filtró a través de un tubo de PhaseSeparator y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (Biotage Isolera, cartucho Ultra SNAP 25g, elución de gradiente del 5% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título impuro. La segunda purificación por cromatografía instantánea (Biotage Isolera, cartucho SNAP NH 28G, elución de gradiente de 5% a 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (4 mg, 8.12 µmol, 6.48% de rendimiento) como polvo blanco.

LCMS (Método 5): 1.08 min, 493 [M+H]+.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.15 (s, 2 H), 9.01 (br s, 1 H), 8.88 (br d, J = 1.98 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.42 - 8.49 (m, 1 H), 7.81 - 7.96 (m, 2 H), 7.40 (br t, J = 8.82 Hz, 2 H), 7.21 (br s, 2 H), 5.67 (br d, J = 6.84 Hz, 1 H), 1.72 (d, J = 7.06 Hz, 3 H).

Ejemplo 193

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



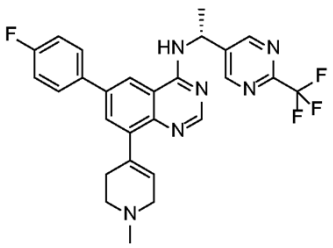
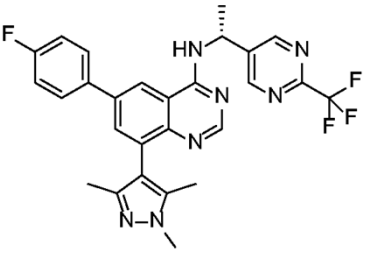
Se burbujeó nitrógeno durante 15 min a través de una mezcla de (R)-6-(4-Fluorofenil)-8-yodo-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (100 mg, 0.18 mmol), éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (52 mg, 0.25 mmol), fluoruro de cesio (85 mg, 0.56 mmol), agua (0.5 mL) en N,N-dimetilformamida (2.0 mL), entonces se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (21 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 16 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (6 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente

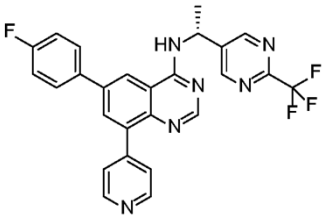
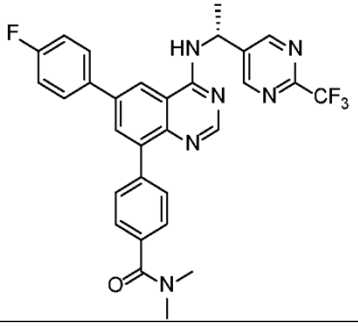
se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (63 mg, 69%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.24 (s, 2 H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.59-8.54 (m, 2 H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.03 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2 H), 7.45 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.80-5.71 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 494 a 5.1 min.

Los siguientes compuestos reportados en la tabla a continuación se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de (R)-6-(4-fluorofenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina:

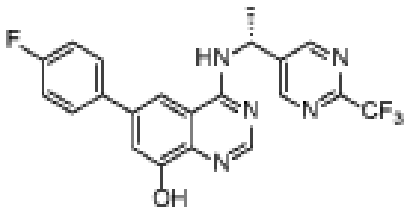
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MD

Ejemplo 194	(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.22 (s, 2 H), 8.74 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.96 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.43 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 5.77-5.68 (m, 1 H), 3.12-3.05 (m, 2 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), 2.67-2.59 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 509 a 3.17 min.
Ejemplo 195	(R)-6-(4-Fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.12 (s, 2 H), 8.67 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.88-7.80 (m, 3 H), 7.31 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.65-5.57 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 522 a 3.77 min.

Ejemplo 196	(R)-6-(4-Fluorofenil)-8-(piridin-4-il)-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.21 (s, 2 H), 8.87 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.04-7.99 (m, 2 H), 7.78-7.75 (m, 2 H), 7.42 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.76-5.69 (m, 1 H), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 491 a 3.9 min.
Ejemplo 197	(R)-4-(6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.22-9.18 (m, 5 H), 8.91 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.07-8.02 (m, 2 H), 7.43 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.75-5.69 (m, 1 H), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 561 a 4.09 min.

Ejemplo 198

(R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)-quinazolin-8-ol



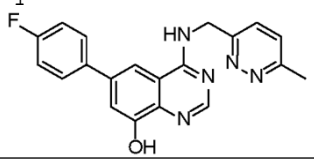
A una solución de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[(1R)-

1-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]etil]quinazolin-4-amina (490 mg, 1.11 mmol) en cloroformo (8 mL) a 0°C se adicionó tribromuro de boro gota a gota (0.32 mL, 3.32 mmol). La reacción entonces se dejó calentar a temperatura ambiente y se calentó a 65°C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se extinguió con metanol (2 mL). El solvente se removió *in vacuo*. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). La capa acuosa entonces se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, pasaron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido gris (416 mg, 88%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.18 (s, 2 H), 8.65 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.86 (dd, J = 5.5, 8.7 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.71-5.67 (m, 1 H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). OH no observado.

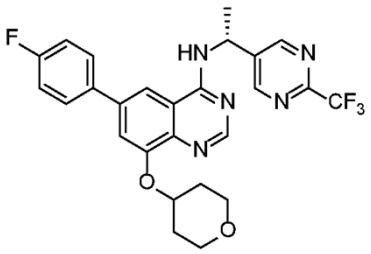
Los siguientes compuestos se prepararon mediante adaptaciones del procedimiento anterior iniciando del sustrato reportado en la tabla.

Ejemplo No.	Estructura	Datos analíticos LC-MS	Sustrato
Ejemplo	6-(4-fluorofenil)-	LCMS: 0.51 min,	Ejemplo

199	4-(((6-metilpiridazin-3-il)metil)amino) quinazolin-8-ol 	362.1 [M+H]+, Método 5método 2 min.	182

Ejemplo 200

(R)-6-(4-fluorofenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



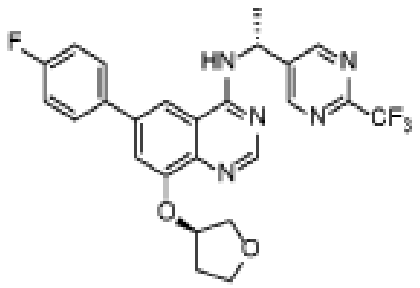
Se burbujeó nitrógeno durante 5 min a través de una mezcla de (R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-ol (40 mg, 0.01 mmol), tetrahidro-4-piranol (10 mg, 0.102 mmol) y cianometiltributilfosforano (1 M en tolueno, 0.14 mL, 0.14 mmol) en tolueno (3.0 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 72 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (17 mg, 38%) como un sólido blancuzco.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.18 (s, 2 H), 8.64 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-

7.89 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.71-5.66 (m, 1 H) 5.02-4.94 (m, 1 H), 3.96-3.88 (m, 2 H), 3.51 (dd, J = 9.7, 9.7 Hz, 2 H), 2.07-2.00 (m, 2 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 5 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 514 a 3.79 min.

Ejemplo 201

6-(4-fluorofenil)-8-{[(3R)-oxolan-3-il]oxi}-N-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}quinazolina- 4-amina



Se adicionó carbonato de potasio (47.7 mg, 0.345 mmol) a una mezcla de (R)-6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)amino)quinazolin-8-ol (64.4 mg, 0.150 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de de (S)-tetrahidrofuran-3-il (41.8 mg, 0.172 mmol) en DMF (Volumen: 3 ml). La agitación continuó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, entonces se inactivó mediante la adición de ácido fórmico (0.017 ml, 0.450 mmol). La purificación por cromatografía RP (Biotage Isolera, cartucho C18 de 30 g, elución de gradiente de 100:0 a 50:50 A/B, A: agua/acetonitrilo 95:5 + 0.1% HCOOH, B: acetonitrilo:agua 95:5 +0.1% HCOOH) entonces la cromatografía

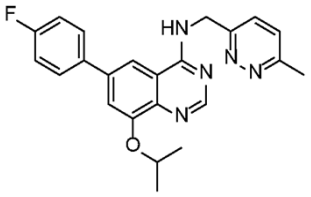
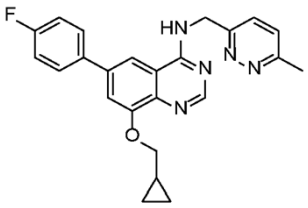
DP (Biotage Isolera, cartucho NH de 11 g, elución de gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó 6-(4-fluorofenil)-8-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-N-((R)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (8.3 mg, 0.017 mmol, 11.08% de rendimiento) como un polvo blanco.

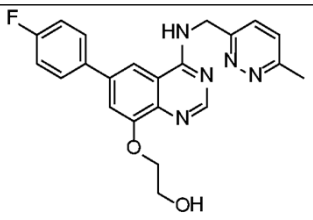
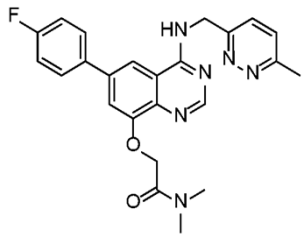
LCMS (Método 5): Método 50.74 min, 500.0 [M+H]+, método CSH 2 min.

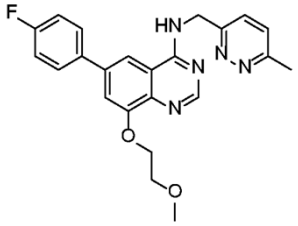
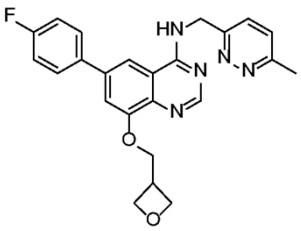
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.16 (s, 2 H), 8.61 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.21 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.84 - 8.01 (m, 2 H), 7.51 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.67 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 5.35 - 5.50 (m, 1 H), 3.85 - 4.04 (m, 3 H), 3.79 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 2.19 - 2.37 (m, 1 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 1.72 (d, J=7.0 Hz, 3 H).

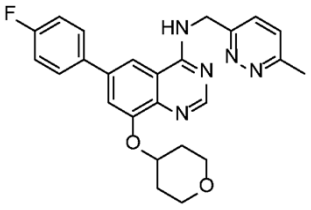
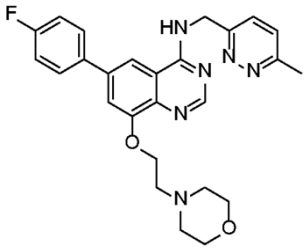
Los siguientes compuestos se prepararon mediante adaptaciones de los procedimientos anteriores iniciando del sustrato reportado en la tabla.

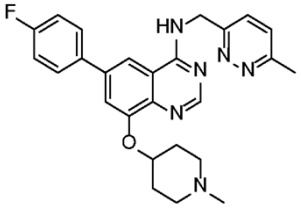
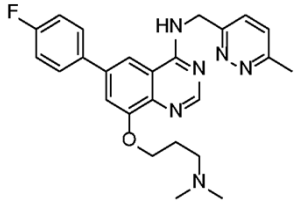
Ejemplo No.	Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS	Reactivos
Ejemplo 202	6-(4-fluorofenil)-8-isopropoxi-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina	LCMS (Método 7): 2.50 min, [M+H]+ 404.5 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 7.69 (br s, 1 H) 7.57- 7.66 (m, 2 H) 7.50- 7.57	Ejemplo 199, isopropilo yoduro Cs_2CO_3, NaI

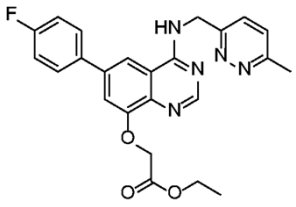
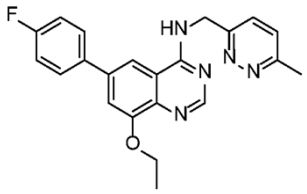
		(m, 2 H) 7.40 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J=1.10* Hz, 1 H) 7.19 (t, J=8.71 Hz, 2 H) 5.11 (d, *J=4.22* Hz, 2 H) 4.91 (spt, *J=6.10* Hz, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 1.56 (d, *J=6.05* Hz, 6 H)	
Ejemplo 203	8-(ciclopropil-metoxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.89 min, [M+H]+ 416.4 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.80 (s, 1 H) 7.70 (br s, 1 H) 7.59- 7.67 (m, 2 H) 7.55-7.58 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.37- 7.43 (m, 1 H) 7.29- 7.31 (m, 1 H) 7.20 (t, J=8.62 Hz, 2 H) 5.12 (d, *J=4.22* Hz, 2 H) 4.11 (d, *J=6.97* Hz, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 2.24-2.34 (m, 1 H) 1.47- 1.55 (m, 1 H) 0.69 - 0.81 (m, 2 H) 0.41 - 0.53 *(m,* 2 H)	Ejemplo 199, (Bromometil) ciclipropano, $C_{S2}CO_3$, NaI
Ejemplo 204	2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-8-il]oxietanol	LCMS (Método 7): 2.24 min, [M+H]+ 406.4 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.00-8.22 (m, 1 H) 7.49- 7.63	Ejemplo 199, 2-bromoetil-benzoato, $C_{S2}CO_3$, NaI

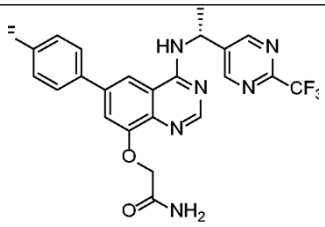
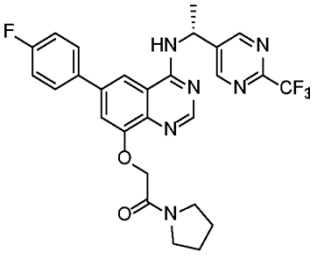
		(m, 4 H) 7.36-7.47 (m, 2 H) 7.16 (t, J=8.62 Hz, 2 H) 5.10 (d, J=4.58 Hz, 2 H) 4.27 - 4.40 (m, 2 H) 4.00-4.13 (m, 2 H) 3.52 (br s, 1 H) 2.78 (s, 3 H)	
Ejemplo 205	2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxi-N,N-dimetil-acetamida 	LCMS (Método 7): 3.22 min, [M+H]+ 447.2 RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99-9.14 (m, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.19 (d, *J=1.47* Hz, 1 H) 7.81-7.93 (m, 2 H) 7.45- 7.60 (m, 3 H) 7.32 - 7.45 (m, 2 H) 5.77 (s, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 5.03 (d, *J=5.69* Hz, 2 H) 3.08 (s, 3 H) 2.87 (s, 4 H) 2.59 (s, 3 H)	Ejemplo 199, 2-Cl-Dimetilace-tamida, $C_{S2}CO_3$
Ejemplo 206	6-(4-fluorofenil)-8-(2-metoxietoxi)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina	LCMS (Método 7): 2.42 min, [M+H]+ 420.1 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 7.7 -7.86 (m, 1 H), 7.52-7.64 (m, 3 H), 7.50 -7,54 (m, 1 H), 7.38- 7.42 (m, 2 H), 7.11 - 7.27 (m, 2 H),	Ejemplo 199, 2-MetoxiBromo-etano $C_{S2}CO_3$

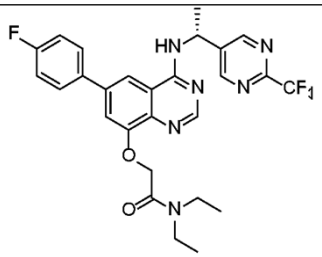
		5.11 (d, J=3.12 Hz, 2 H), 4.44 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.97 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H)	
Ejemplo 207	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(oxetan-3-ilmetoxi) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.47 min, [M+H]+ 432.3 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.70-7.78 (m, 1 H), 7.56-7.67 (m, 3 H), 7.50 -7,54 (m, 1 H), 7.38- 7.43 (m, 1 H), 7.36 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.15- 7.27 (m, 2 H), 5.11 (d, J=4.40 Hz, 2 H), 5.02 (t, J=6.51 Hz, 2 H), 4.63 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 4.56 (d, J=7.34 Hz, 2 H), 3.61 - 3.79 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H)3.61 - 3.83 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H)	Ejemplo 199, 3-Yodometilo-etano, $C_{S2}CO_3$
Ejemplo 208	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-tetrahidropiran-4-iloxi-quinazolin-4-amina	LCMS (Método 7): 2.50 min, [M+H]+ 446.5 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.79 (s, 1 H) 7.68-7.78 (m, 1 H) 7.57- 7.66 (m, 3 H) 7.49-7.56 (m, 1 H)	Ejemplo 199, (4-Mesiloxite-trahidro-pirano, $C_{S2}CO_3$

		7.33-7.46 (m, 2 H)7.12- 7.26 (m, 2 H) 5.12 (d, *J=4.31* Hz, 2 H) 4.75-4.93 (m, 1 H) 4.05- 4.21 (m, 2 H) 3.62 (ddd, J=11.85, 9.51, 2.66 Hz, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 2.14-2.27 (m, 2 H) 1.99- 2.14 (m, 2 H)	
Ejemplo 209	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(2-morfolinoetoxi) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.25 min, [M+H]+ 475.1 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.11 (br s, 1 H) 7.45- 7.61 (m, 4 H) 7.40 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 7.25- 7.28 (m, 1 H) 7.12 (t, J=8.71 Hz, 2 H) 5.08 (d, *J=4.22* Hz, 2 H) 4.36 (t, *J=6.05* Hz, 2 H) 3.72-3.83 (m, 4 H) 3.01 (t, *J=6.05* Hz, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.57-2.70 (m, 4 H)	Ejemplo 199, N-(2-Cloroetil) morfolina, $C_{S2}CO_3$
Ejemplo 210	6-(4-fluorofenil)-8-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina	LCMS (Método 7): 1.97 min, [M+H]+ 459.1 RMN ^{1}H (300 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8.48 (s, 1 H), 8.37 (br s, 1 H), 8.04 (d, J=1.10 Hz, 1 H),	Ejemplo 199, 4-Cloro-1-metilpiperi-dina, $C_{S2}CO_3$, NaI

		7.73-7.81 (m, 2 H), 7.66- 7.73 (m, 1 H), 7.64 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 7.22 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 5.05-5.17 (m, 3 H), 3.60-3.74 (m, 2 H), 3.34- 3.39 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.27 (br s, 4 H)	
Ejemplo 211	8-[3-(dimetilamino) propoxi]-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.30 min, [M+H]+ 447.1 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.71 (s, 1 H), 7.80-7.90 (m, 1 H), 7.51- 7.62 (m, 4 H), 7.40 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 7.12-7.21 (m, 2 H), 5.10 (d, J=4.03 Hz, 2 H), 4.33 (t, J=6.88 Hz, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.97 Hz, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 8 H)	Ejemplo 199, 3-Cloro-N,N-Dimetilamino propano, Cs_2CO_3, NaI
Ejemplo 212	2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-8-il]oxiacetato de etilo	LCMS (Método 7): 2.69 min, [M+H]+ 448.4 Se1 6min RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 7.85 (br s, 1 H), 7.50- 7.61 (m, 4 H), 7.37-	Ejemplo 199, 2-Cloroacetato de etilo, Cs_2CO_3

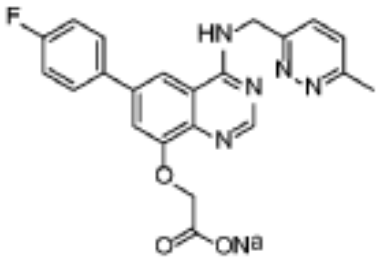
		7.47 (m, 1 H), 7.24 (d, J=0.92 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=8.62 Hz, 2 H), 5.10 (d, J=4.03 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.30 (q, J=7.15 Hz, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.29 (t, J=7.15 Hz, 3 H)	
Ejemplo 213	8-etoxi-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.43 min, [M+H]+390.5 RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 7.50- 7.64 (m, 4 H) 7.38-7.44 (m, 1 H) 7.11 - 7.27 (m, 2 H) 5.11 (d, *J=4.40* Hz, 2 H) 4.35 (q, *J=6.97* Hz, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 1.65 (t, *J=4.30* Hz, 3 H)	Ejemplo 199, Yoduro de etilo, $C_{S2}CO_3$
Ejemplo 310	(R)-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-8-il)oxi)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.21 (s, 2 H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.44 (dd, J =	Ejemplo 198, Bromoace-tamida, K_2CO_3

		8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.73 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 487.4 a 4.54 min.	
Ejemplo 311	(R)-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-8-il)oxi)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.70 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.91-7.86 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J= 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.72-5.67 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 2 H), 1.93-1.73 (m, 6 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 541.5 a 4.8 min.	Ejemplo 198, 1-(cloroacetilo)pirrolidina, K_2CO_3
Ejemplo 312	(R)-N,N-dietil-2-((6-(4-fluorofenil)-4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-8-il)oxi)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.64 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.89-7.85 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J= 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.72-5.66	Ejemplo 198, 2-cloro-N,N-dietilacetamida, K_2CO_3

		(m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.32-3.26 (m, 2 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.17 (dd, J = 7. 1, 7.1 Hz, 3 H), 1.04 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 543.5 a 4.8 min.	

Ejemplo 214

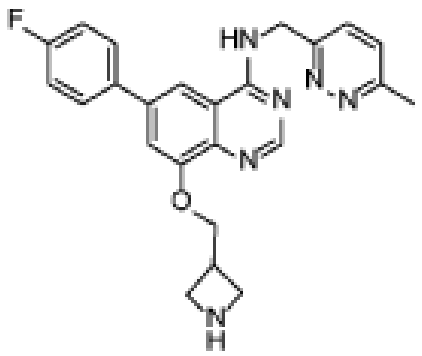
Ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxiacético, sal de sodio



Se adicionó NaOH (10.5 mg, 0.26 mmol) a 2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino]quinazolin-8-il]oxiacetato de etilo (117 mg, 0.26 mmol) (Ejemplo 211) en MeOH (2.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, entonces se diluyó con éter dietílico y se filtró para dejar sal de sodio del ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metilpiridazin-3-il)metilamino] quinazolin-8-il]oxiacético (87 mg, 75 % de rendimiento) como un polvo blanco.

Ejemplo 215

8-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina



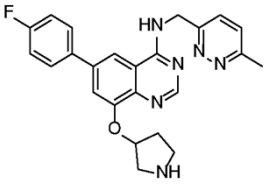
Se adicionó carbonato de cesio (360 mg, 1.1 mmol) a una mezcla del Ejemplo 186A (200 mg, 0.55 mmol) y N-Boc-3-(yodometil)azetidina (247 mg, 0.72 mmol) en DMF (Volumen: 3 ml). La agitación continuó a 25°C durante 48 h. El material crudo se purificó por cromatografia. La amina intermedia protegida con Boc (150 mg, 0.28 mmol) se trató con HCl 8N en MeOH a TA durante 3 días para dejar 8-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (122 mg, 87 % de rendimiento) como un polvo blanco.

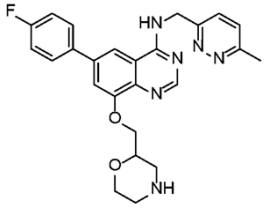
LCMS (Método 7):: 2.24 min, [M+H]+ 431.1Se16min

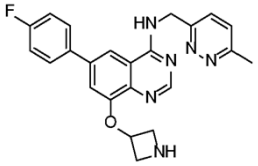
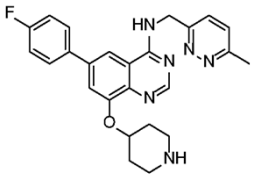
RMN ^{1}H (300 MHz, METANOL-d4) d ppm 8.80 (s, 1 H), 8.49 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 8.31 (br d, J=8.44 Hz, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 3 H), 7.33 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 4.60 (d, J=4.95 Hz, 2 H), 4.34 (dd, J=8.44, 3.48 Hz, 4 H), 2.89 (s, 3 H)

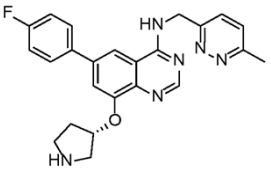
Los siguientes compuestos se prepararon mediante

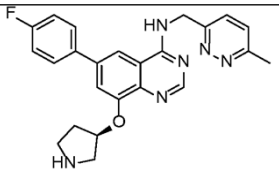
adaptaciones de los procedimientos anteriores iniciando del sustrato reportado en la tabla.

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^1H LC-MS	Reactivos
Ejemplo 216	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-pirrolidin-3-iloxi-quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.17 min, [M+H]+ 431.1 Se1 6min RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.19- 11.27 (m, 1 H), 9.84 (br s, 1 H), 9.59 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.00 - 8.09 (m, 3 H), 7.80 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=8.89 Hz, 2 H), 5.75- 5.85 (m, 1 H), 5.26 (br d, J=4.58 Hz, 2 H), 3.33- 3.45 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.23 - 2.32 (m, 2 H)	Ejemplo 199, 3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, Cs_2CO_3
Ejemplo 217	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metil piridazin-3-il)metil]-8-morfolin-2-ilmetoxi-quinazolin-4-amina	LCMS (Método 7): 2.23 min, [M+H]+ 461.1 Se1 6min RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.96- 11.49 (m, 1 H) 9.46-	Ejemplo 199, 2-(((metilsulfonil)oxi)metil) morfolin-4-carboxilato de terc-butilo, Cs_2CO_3

		10.02 (m, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.03 (dd, J=8.71, 5.41 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=8.80 Hz, 2 H) 5.77 (s, 1 H) 5.25 (br d, *J=5.50* Hz, 2 H) 4.45- 4.62 (m, 2 H) 4.23 - 4.38 (m, 1 H) 3.99- 4.11 (m, 1 H) 3.90 (br s, 2 H) 3.53 (br s, 2 H) 3.01 - 3.42 (m, 4 H) 2.64 (s, 3 H)	
Ejemplo 218	8-(azetidin-3-iloxi)-6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina	LCMS (Método 7): 2.07 min, [M+H]+ 417.1 RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.29 (br s, 1 H), 9.51 and 9.65 (br s, 2 H, 1 H each), 8.88 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H),	Ejemplo 199, 3-((metilsulfonil)oxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo, Cs_2CO_3

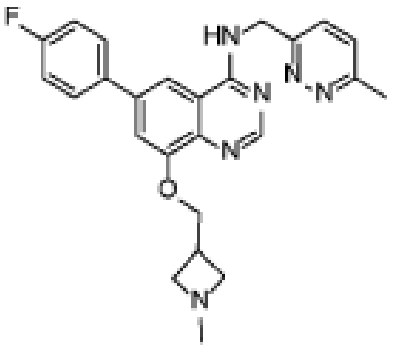
		7.95-8.09 (m, 2 H), 7.65-7.84 (m, 3 H), 7.44 (t, J=8.89 Hz, 2 H), 5.50 - 5.64 (m, 1 H), 5.25 (br d, J=5.69 Hz, 2 H), 4.57 (br dd, J=11.46, 5.04 Hz, 2 H), 4.05-4.32 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	
Ejemplo 219	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metil piridazin-3-il)metil]-8-(4-piperidiloxi) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.17 min, [M+H]+ 445.1 Se1 6min RMN ^{1}H (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.77 (s, 1 H), 8.44 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.89- 7.96 (m, 2 H), 7.33 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 5.26 - 5.33 (m, 1 H),	Ejemplo 199, 4-((metilsulfonil)oxi)piridin-1-carboxilato de terc-butilo, $C_{S2}CO_3$

		3.65 (ddd, J=12.65, 8.53, 4.13 Hz, 2 H), 3.35-3.39 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.21 - 2.46 (m, 4 H)	
Ejemplo 313	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metil piridazin-3-il)metil]-8-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.36-7.49 (m, 2 H), 5.37 (brs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.18-3.37 (m, 4 H), 3.05-3.08 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.14-2.22 (m, 2 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 431 a 2.23 min.	Ejemplo 199, (R)-3-(((metilsul-fonil)oxi) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, Cs_2CO_3
Ejemplo 314	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpirida-zin-3-il)metil]-8-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-quinazolin-4-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.36-	Ejemplo 199, (S)-3-(((metilsul-fonil)oxi) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, Cs_2CO_3

		7.49 (m, 2 H), 5.26-5.28 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.05-3.33 (m, 4 H), 2.85-2.86 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.08-2.13 (m, 1 H), 1.90-1.93 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 431 a 2.23 min.	

Ejemplo 220

6-(4-fluorofenil)-8-[(1-metilazetidin-3-il)metoxi]-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina

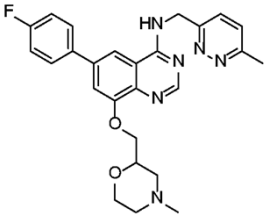


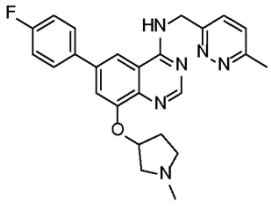
Se hizo reaccionar 8-(azetidin-3-ilmetoxi)-6- (4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]quinazolin-4-amina (Ejemplo 215) (50 mg, 0.1 mmol) con carbonato de sodio (31.6 mg, 0.3 mmol) dimetilsulfato (247 mg, 0.72 mmol) en DMF (1.65 mL). La agitación continuó a 25 °C durante 18 h. El material crudo se purificó por cromatografía para dejar 6-(4-

fluorofenil)-8-((1-metilazetidin-3-il)metoxi)-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (1.9 mg, 4 % de rendimiento) como un LCMS de polvo blanco (Método 7): LCMS (Método 7): 2.09 min, [M+H]+ 445.1

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 8.71 (s, 1 H), 7.73 (br s, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 3 H), 7.51 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 2 H), 5.09 (d, J=3.85 Hz, 2 H), 4.42 (d, J=6.24 Hz, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 2 H), 3.34 - 3.56 (m, 2 H), 3.06 - 3.30 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)

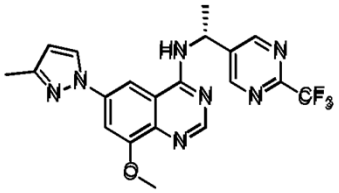
Los siguientes compuestos se prepararon mediante adaptaciones de los procedimientos anteriores iniciando del sustrato reportado en la tabla.

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS	Reactivos
Ejemplo 221	6-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-N-[((6-metil-piridazin-3-il)metil] quinazolin-4-amina 	LCMS(Método 7): 2.10 min, [M+H]+ 475.1 Se1 6min RMN ^{1}H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.58 (s, 1 H) 8.21 (br s, 1 H) 7.45-7.61 (m, 4 H) 7.41 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J=1.47* Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.62 Hz, 2 H) 5.08 (d,	Ejemplo 217

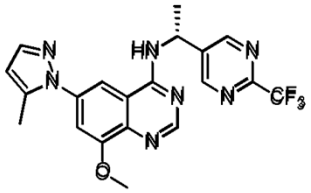
		J=4.58 Hz, 2 H) 4.28- 4.39 (m, 1 H) 4.21 (br d, *J*=7.52 Hz, 2 H) 3.92- 4.02 (m, 1 H) 3.81 (td, *J=11.32*, 2.29 Hz, 1 H) 3.50 (s, 1 H) 3.0 1 (br d, *J*= 11.19 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.70 (br s, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.05- 2.31 (m, 2 H) 1.27 (s, 2 H)	
Ejemplo 222	6-(4-fluorofenil)-N-[(6-metilpiridazin-3-il)metil]-8-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 7): 2.02 min, [M+H]+ 445.1 Se1 6min RMN ^{1}H (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8.45 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.65 -7.80 (m, 3 H), 7.58 (br d, J=8.44 Hz, 2 H), 7.21 (t, J=8.44 Hz, 2 H), 5.58 (br s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.71 - 3.94 (m, 2 H), 3.61 (br d, J=11.19 Hz, 1 H), 3.39 (br d, J=4.03 Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 2.54-2.71 (m, 4 H), 2.29-2.45 (m, 1H	

Ejemplo 223 y Ejemplo 224

((R)-8-metoxi-6-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (Ej. 223) y (R)-8-metoxi-6-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (Ej.224)



Ejemplo 223



Ejemplo 224

El nitrógeno se burbujeó durante 5 min a través de una mezcla de (R)-6-bromo-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (107 mg, 0.25 mmol), yoduro de cobre (I) (2.4 mg, 0.01 mmol) y carbonato de potasio (73 mg, 0.53 mmol). 5-metil-1H-pirazol (20 mg, 0.25 mmol) y (rac)-(+)-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (3.6 mg, 0.03 mmol) en tolueno (0.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 72 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se enjuagó con tolueno (2 × 5 mL). Las fases orgánicas se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar los compuestos del título. La estructura de cada regioisómero

(Ejemplo 223 y Ejemplo 224) se confirmó mediante estudios de RMN ^{1}H.

Ejemplo 223: 33 mg, 30%, sólido blancuzco

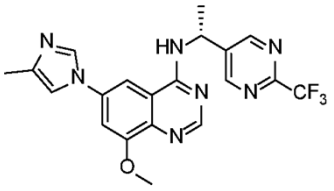
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.18 (s, 2 H), 8.59 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.69-5.63 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 430 a los 3.30 min.

Ejemplo 224: 6 mg, 6%, sólido blancuzco

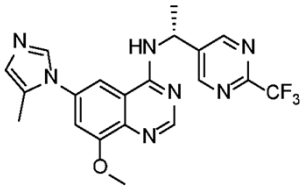
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.16 (s, 2 H), 8.64 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 5.69-5.64 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 430 a los 3.18 min.

Ejemplo 225 y Ejemplo 226

(R)-8-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (Ej.225) y (R)-8-metoxi-6-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (Ej.226)



Ejemplo 225



Ejemplo 226

Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos a través de una mezcla de (R)-6-bromo-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (214 mg, 0.50 mmol), yoduro de cobre (I) (5.0 mg, 0.02 mmol) y carbonato de cesio (145 mg, 1.05 mmol). 5-metil-1H-imidazol (50 mg, 0.60 mmol) y (rac)-(+)-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (3.6 mg, 0.03 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.3 mL) y se calentó la mezcla de reacción a 115 °C durante 72 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se enjuagó con N,N-dimetilformamida (2 × 3 mL). Las fases orgánicas se filtraron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar los compuestos del título. La estructura de cada regioisómero Ejemplo 225 y Ejemplo 226 se confirmó mediante RMN ^{1}H.

Ejemplo 225: 18 mg, 8%, sólido blancuzco

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.17 (s, 2 H), 8.50 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 5.69-5.63 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz,

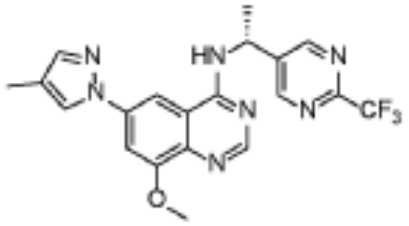
3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 430 a los 4.01 min.

Ejemplo 226: 14 mg, 7%, sólido blancuzco

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.40 (s, 1H), 9.33 (s, 1 H), 9.18 (s, 2 H), 8.70 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 5.77 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.77-1.72 (m, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 430 a los 2.23 min.

Ejemplo 227

(R)-8-Metoxi-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



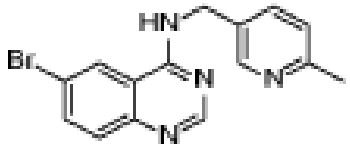
El nitrógeno se burbujeó durante 5 min a través de una mezcla de (R)-6-bromo-8-metoxi-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (107 mg, 0.25 mmol), yoduro de cobre (I) (2.4 mg, 0.01 mmol), 4-metil-1H-pirazol (25 mg, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (73 mg, 0.53 mmol). (rac)-(+)-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (3.6 mg, 0.03 mmol) en tolueno (0.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 72 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se enjuagó con tolueno (2 × 5 mL). Las fases orgánicas se filtraron a

través de una frita hidrofóbica y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4 mg, 6%) como un sólido blancuzco.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.20 (s, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 5.83 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.80 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 430 a los 4.42 min.

Compuesto Intermediario 8

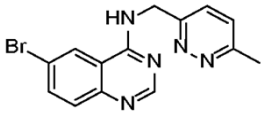
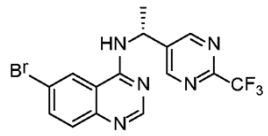
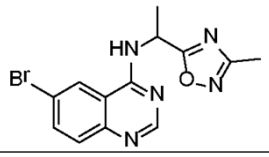
6-bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina

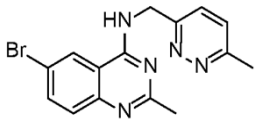
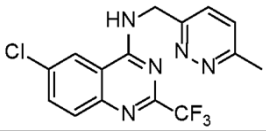
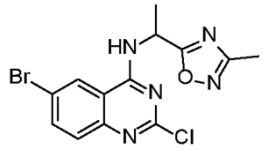


Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinazolina (1 g, 4.11 mmol), (6-metilpiridin-3-il)metanamina (0.500 g, 4.09 mmol) y trietilamina (3 ml, 21.52 mmol) en 1,4-dioxano/DMF 5:1 (Volumen: 12 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (Biotage Isolere, cartucho de 55 g NH, elución de gradiente de 0 a 50% de acetona en heptano) proporcionó 6-bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (1.35 g, 4.10 mmol, 100 % de rendimiento) como un polvo amarillo pálido.

LCMS (Método 6): 0.82 min, m/z 328.8 [M]+ y 330.8 [M+2]+,

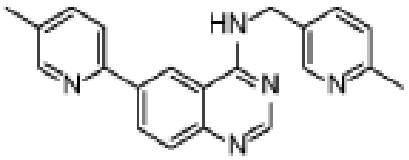
Los siguientes compuestos intermediarios se sintetizaron mediante adaptaciones del mismo procedimiento mediante la reacción de aminas adecuadas con el sustrato reportado en la tabla.

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos LC-MS	Sustrato
Compuesto Intermediario 9	6-bromo-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.38 min, m/z 330 [M]+ and 332 [M+2]+.	6-bromo-4-cloroquinazolina
Compuesto Intermediario 10	(R)-6-bromo-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.70 min, m/z 399 [M]+ and 401 [M+2]+.	6-bromo-4-cloroquinazolina
Compuesto Intermediario 11	6-bromo-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.54 min, m/z 334 [M]+ and 336 [M+2]+.	6-bromo-4-cloroquinazolina

Compuesto Intermediario 12	6-bromo-2-metil-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.36 min, m/z 343.8 [M]+ and 345.8 [M+2]+.	6-bromo-4-cloro-2-metilquinazolina
Compuesto Intermediario 13	6-cloro-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 6): 0.95 min, m/z 354 [M+H]+,	4,6-dicloro-2-(trifluorometil)quinazolina
Compuesto Intermediario 14	6-bromo-2-cloro-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 1.06 min, 367.8 [M]+, 369.7 [M+2]+, 371.6 [M+4]+,	6-bromo-2,4-dicloroquinazolina

Ejemplo 228

6-(5-metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina



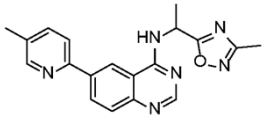
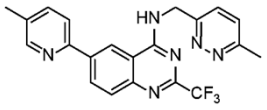
Se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (70.2 mg, 0.061 mmol) a una mezcla de 6-bromo-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (Compuesto Intermediario 8) (100 mg, 0.304 mmol) y 5-metil-2-(tributilestannil)piridina (0.315 ml, 0.911 mmol) en DMF (Volumen: 2 ml). La agitación continuó durante 16 h a 80 °C. La purificación por cromatografía DP (Biotage Isolera, cartucho NH de 28 g, elución de gradiente de 0 a 100% EtOAC en diclorometano en 20 CV) proporcionó 6-(5-metilpiridin-2-il)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (69.8 mg, 0.204 mmol, 67.3 % de rendimiento) como un polvo blanco.

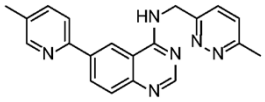
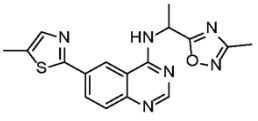
LCMS: 0.33 min, 341.9 m/z [M+H]+, CSH 2 min.

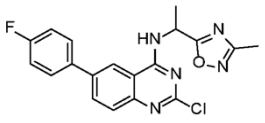
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.02 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 8.93 - 8.96 (m, 1 H), 8.55 - 8.58 (m, 1 H), 8.49 - 8.54 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.00 - 8.09 (m, 1 H), 7.73 -7.82 (m, 2 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 4.76 - 4.82 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante la adaptación del procedimiento anterior usando el reactivo de

estannano apropiado y a partir del sustrato reportado en la tabla:

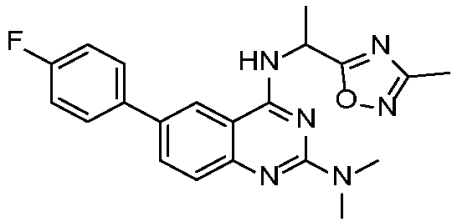
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS	Inicio de Compuesto Intermediario
Ejemplo 229	N-(1-(3-metil-1,2,4-oxdiazol-5-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.54 min, m/z 347.0 [M+H]+. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (d, J=1.54 Hz, 1 H), 9.01 (d, J=7.06 Hz, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.08 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 7.78- 7.85 (m, 2 H), 5.83 (quin, J=7.11 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.75 (d, J=7.06 Hz, 3 H).	Compuesto Intermediario 11
Ejemplo 230	N-((6-metil-piridazin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolidin-4-amina 	LCMS (Método 2): [MH+] = 411 a 4.36 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 8.42-8.39 (m, 1 H), 8.02-7.99 (m, 2 H), 7.68 (d, J =	Compuesto Intermediario 13

		8.0 Hz, 1 H), 7.62-7.52 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.15-5.08 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H).	
Ejemplo 231	N-((6-metilpirida-zin-3-il)metil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 6): 0.75 min, 342.9 *m/z* [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 9.00 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.50 - 8.60 (s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.45-7.60 (m, 2 H), 5.04 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 9
Ejemplo 232	N-(1-(3-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-6-(5-metiltiazol-2-il)quiñazo-lin-4-amina 	LCMS (Método 2): [MH+] = 353 a 3.86 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.22-9.20 (m, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.37-8.35 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),	Compuesto Intermediario 11

		7.67 (s, 1 H), 5.88-5.84 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.79 (d, J = 8.0 Hz, 3 H).	
Ejemplo 233	2-cloro-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 1.20 min, m/z 383.9 [M]+ and 385.7 [M+2]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.33 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.84-7.95 (m, 2 H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.40- 7.45 (m, 2 H), 5.75-5.80 (m, 1 H), 2.37 (br. s., 3 H), 1.77 (d, J=1. Hz, 3).	Compuesto Intermediario 14

Ejemplo 234

6-(4-fluorofenil)-N2,N2-dimetil-N4-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolina-2,4-diamina



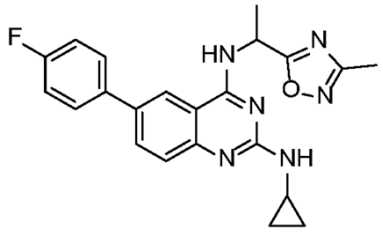
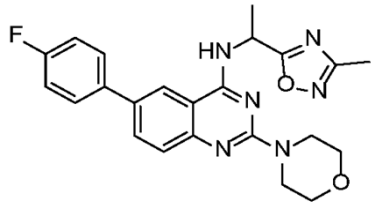
Una solución de 2-cloro-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina (Ejemplo 223) (80 mg, 0.208 mmol) y dimetilamina 2.0 M en THF (0.625 ml, 1.251 mmol) en 1,4-dioxano (Volumen: 3 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía DP (Biotage Isolera, cartucho KP-Sil de 10 g, elución de gradiente de 0 a 70% [diclorometano/MeOH 9:1] en diclorometano en 15 CV) proporcionó 6- (4-fluorofenil)-N2,N2-dimetil-N4-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolina-2,4-diamina (73.5 mg, 0.187 mmol, 90 % de rendimiento) como un polvo amarillo pálido.

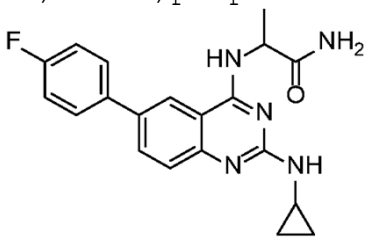
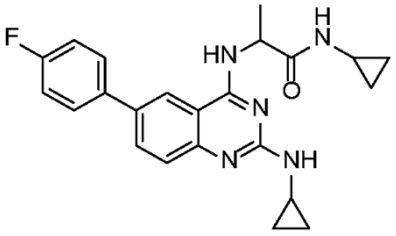
LCMS: 0.71 min, m/z 393.0 [M+H]+, Método 5 método ácido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8.51 - 8.84 (m, 1 H), 8.45 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.8, 5.7 Hz, 3 H), 7.32 (t, J=8.8 Hz, 3 H), 5.45 - 5.55 (m, 1 H), 3.02 (s, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 1.72 (d, J=7.0 Hz, 3 H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante la adaptación del procedimiento anterior. El Ejemplo 237 se

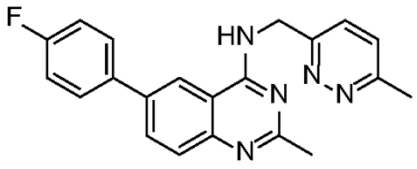
obtuvo usando las mismas condiciones de reacción que el Ejemplo 235, el Ejemplo 238 se obtuvo usando las mismas condiciones de reacción que el Ejemplo 236

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS
Ejemplo 235	N2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N4-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolina-2,4-diamina 	LCMS (Método 5): 0.78 min, m/z 405.1 [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48- 8.64 (m, 1 H), 8.42 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.70- 7.93 (m, 3 H), 7.25- 7.35 (m, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 5.60- 5.81 (m, 1 H), 2.58-2.77 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.71 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.17- 0.70 (m, 4H).
Ejemplo 236	6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-morfolinoquinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.67 min, m/z 435 [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) o ppm 8.69 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 2 H), 7.27- 7.43 (m, 3 H), 5.40- 5.50 (s, 1 H), 3.46- 3.80 (m, H), 2.31 (s, 3 H), 1.72 d, J=7.5 Hz, 3 H)

Ejemplo 237	2-((2-(ciclopropilamino)-6-(4-fluorofenil) quinazolin-4-il)amino)propanamida 	LCMS (Método 5):: 0.72 min, m/z 406.1 [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.92- 8.07 (m, 1 H), 7.72- 7.92 (m, 3 H), 7.21 - 7.43 (m, 3 H), 4.60- 4.77 (m, 1 H), 2.85- 2.70 (m, 1 H), 2.70- 2.55 (m, 1 H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.40- 0.47 (m, 4 H , 0.32 - 0.50 m, 4 H)
Ejemplo 238	N-ciclopropil-2-((2-(ciclopropilamino)-6-(4-fluorofenil) quinazolin-4-il)amino)propanamida 	LCMS (Método 5):: 0.61 min, m/z 366.0 [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) o ppm 8.43 (s, 1 H), 8.11 (bs, 1 H), 7.69- 7.91 (m, 3 H), 7.18- 7.42 (m, 4 H), 6.96 (br s, 2 H), 4.73 (br t, J=7.23 Hz, 1 H), 2.75- 2.94 (m, 1 H), 1.41 (d, J=7.23 Hz, 3 H), 0.55 - 0.71 (m, 2 H), 0.42- 0.53 (m, 2 H).

Ejemplo 239

6-(4-fluorofenil)-2-metil-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina



Se adicionó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (11.86 mg, 0.015 mmol) a una mezcla de 6-bromo-2-metil-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (Compuesto Intermediario 9) (50 mg, 0.145 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (30.5 mg, 0.218 mmol) y fosfato de potasio (61.7 mg, 0.291 mmol) en DMF/agua 2:1 (Volumen: 3 ml). La agitación continuó durante 16 h a 80 °C. La purificación por cromatografía RP (Biotage Isolera, cartucho C18 de 30 g, elución de gradiente de 0 a 65% B en A, A: agua/acetonitrilo 95:5 + 0.1% de amoníaco concentrado, B: acetonitrilo:agua 95:5 +0.1% de amoníaco concentrado en 20 CV) entonces por cromatografía RP (Biotage Isolera, cartucho C18 de 30 g, elución de gradiente de 0 a 50% B en A, A: agua/acetonitrilo 95:5 + 0.1% de HCOOH, B: acetonitrilo:agua 95:5 +0.1% de HCOOH en 15 CV) proporcionó 6-(4-fluorofenil)-2-metil-N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina (35.9 mg, 0.100 mmol, 68.8% de rendimiento) como un polvo blancuzco.

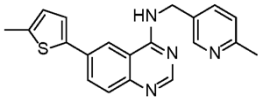
LCMS (Método 5): 0.53 min, m/z 360 [M+H]+.

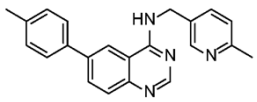
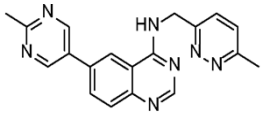
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 12.17 - 13.22 (bs, 1 H), 9.00 (br. s., 1 H), 8.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.8, 5.7 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.46 - 7.61 (m, 2 H), 7.35 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.03 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

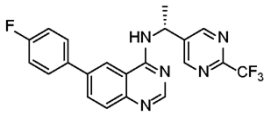
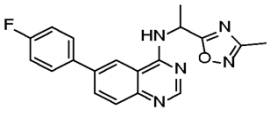
Los siguientes compuestos intermediarios se sintetizaron mediante adaptaciones del mismo procedimiento

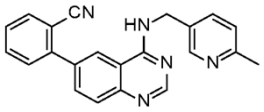
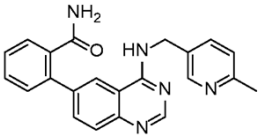
iniciando de intermediarios adecuados reportados en la tabla.

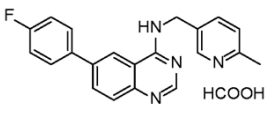
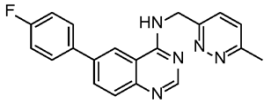
El Ejemplo 246 se obtuvo con las mismas condiciones usadas para el Ejemplo 245.

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS	Inicio de Compuesto Intermediario
Ejemplo 240	N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(5-metiltiofen-2-il)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.42 min, m/z 346.9 [M+H]+. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1 H), 8.48 (dd, J=12.28, 1.75 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J=12.28, 1.75 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.99 (dd, J=8.55, 1.97 Hz, 1 H), 7.63 -7.73 (m, 2 H), 7.44 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.63 Hz, 1 H), 4.77 (br d, J=5.70 Hz, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 8

Ejemplo 241	N-((6-metilpiridin-3-il)metil)-6-(p-tolil)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.40 min, 341.0 m/z [M+H]+. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89- 9.01 (m, 1 H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.75 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 3 H), 7.68 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 8
Ejemplo 242	N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.35 min, m/z 344.0. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.19 (s, 2 H), 9.06-9.16 (m, 1 H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.25 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.05 (d, J=5.7	Compuesto Intermediario 9

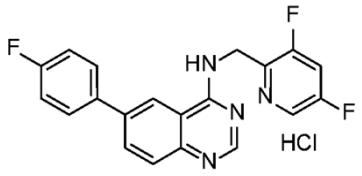
		Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H).	
Ejemplo 243	(R)-6-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.77 min, m/z 414.0. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 2 H), 8.72 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.12 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.84-7.96 (m, 2 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.69 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 1.74 (d, J=7.1 Hz, 3 H).	Compuesto Intermediario 10
Ejemplo 244	6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.72 min, m/z 350.0. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.77 (t, J=7.2 Hz, 1	Compuesto Intermediario 11

		H), 2.28 (s, 3 H), 1.70 (d, J=7.0 Hz, 3 H).	
Ejemplo 245	2-(4-(((6-metilpiridin-3-il)metil) amino)quinazolin-6-il)benzonitrilo 	LCMS (Método 5): : 0.34 min, 351.9 m/z [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.53 (s, 2 H), 8.49 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 2 H), 7.79-7.90 (m, 2 H), 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.59-7.71 (m, 2 H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.76 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 8
Ejemplo 246	2-(4-(((6-metilpiridin-3-il)metil) amino)quinazolin-6-il)benzamida 	LCMS (Método 6): 0.68 min, 369.9 *m/z* [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 8.43 - 8.53 (m, 2 H), 8.33 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.42 - 7.58 (m, 4 H), 7.33 (bs, 1 H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 8

Ejemplo 247	Formiato de 6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpiridin-3-il)metil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): : 0.45 min, m/z 345.0 [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (t, 1 H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.42 - 8.54 (m, 2 H), 8.02 - 8.19 (m, 2 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=7.9, 2.2 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 8
Ejemplo 248	6-(4-fluorofenil)-N-((6-metilpirida-zin-3-il)metil) quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): : 0.53 min, m/z 345.9 [M+H]+, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.13 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 2 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44- 7.62 (m, 2 H), 7.37 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.04 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H).	Compuesto Intermediario 9

Ejemplo 249

Clorhidrato de N-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil)quinazolin-4-amina



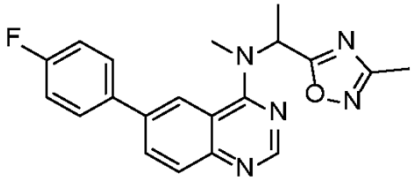
Se adicionó DIPEA (0.15 mL, 0.861 mmol) a una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinazolina (100 mg, 0.411 mmol) y clorhidrato de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (74.2 mg, 0.411 mmol) en DMF (Volumen: 2 ml). La agitación continuó durante 6 h a 80°C. Después de completar la conversión de los materiales de inicio en 6-bromo-N-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)quinazolin-4-amina, se adicionó agua (1 mL) a la mezcla de reacción seguida de ácido 4-fluorofenilborónico (86 mg, 0.614 mmol), fosfato de potasio (174 mg, 0.818 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 · CH_2Cl_2 (33.5 mg, 0.041 mmol). La agitación continuó durante 16 h a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, entonces se adicionó ácido fórmico (150 µL, 3.98 mmol). La purificación mediante cromatografía RP (Biotage Isolera, cartucho C18 de 30 g, elución de gradiente de 100:0 a 65:35 A/B, A: agua/acetonitrilo 95:5 + HCOOH al 0.1%, B: acetonitrilo:agua 95:5 +0.1% HCOOH en 15 CV) proporcionó clorhidrato de N-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-(4-fluorofenil)quinazolin-4-amina (98.4 mg, 0.244 mmol, 59.5 % de rendimiento) como un polvo blancuzco.

LCMS (Método 5): : 0.67 min, 366.9 m/z [M+H]+,

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 10.82 (br s, 1 H), 8.92 - 9.00 (m, 1 H), 8.84 - 8.91 (m, 1 H), 8.44 - 8.50 (m, 1 H), 8.34 - 8.44 (m, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 1 H), 7.87 -7.97 (m, 3 H), 7.43 (t, J=8.88 Hz, 2 H), 5.13 (br d, J=5.26 Hz, 2 H).

Ejemplo 250

6-(4-fluorofenil)-N-metil-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil) quinazolin-4-amina



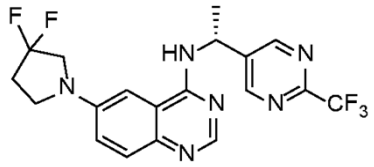
A una solución de 6-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina (30 g, 0.086 mmol) en DMF (1 mL), enfriada a 0 °C, se adicionó NaH (6.07 mg, 0.240 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min antes de adicionar MeI (10.74 µL, 0.172 mmol). Después de 20 h, la mezcla cruda se cargó directamente en la columna y se purificó mediante cromatografía instantánea RP (Biotage Isolera, cartucho C18 de 12 g, elución de gradiente de 0 a 80% B en A; A: agua/MeCN 95:5 + HCOOH al 0.1%, B: MeCN/agua 95:5 + HCOOH al 0.1%) proporcionó el compuesto del título (16 mg, 0.044 mmol, 51.3 % de rendimiento) como polvo beige pálido.

LCMS (Método 5): 0.57 min, 364.0 [M+H]+.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8.33 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.98 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 2 H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.32 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.72 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.53 (d, J=7.1 Hz, 3 H).

Ejemplo 251

(R)-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina



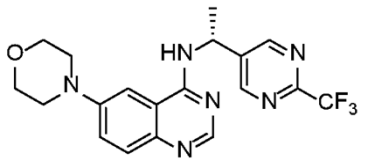
A una suspensión de (R)-6-bromo-N- (1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina (40 mg, 0.100 mmol) en Tolueno (1.5 mL), se adicionaron clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (36 mg, 0.251 mmol) y carbonato de cesio (82 mg, 0.251 mmol), seguido de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfoshino)-1,1'-binaftilo (13 mg, 0.020 mmol) y tris(dibenilidenoacetona)dipaladio (0) (9.20 mg, 10.05 µmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 7 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró. Los volátiles se removieron bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida RP (Biotage Isolera, cartucho C18 de 30 g, elución de gradiente de 0 a 90% B en A; A: agua/MeCN 95:5 + HCOOH al 0.1%, B: MeCN/agua 95:5 + 0.1% de HCOOH)

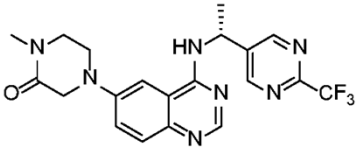
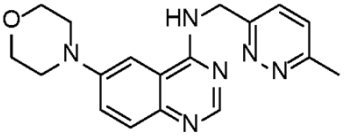
proporcionó un producto impuro. Una segunda purificación por cromatografía instantánea (Biotage Isolera, cartucho NH de 11 g, elución de gradiente de 5% a 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (21 mg, 4.95 µmol, 5% de rendimiento) como polvo blanco.

LCMS (Método 5): 0.68 min, 425.0 [M+H]+.

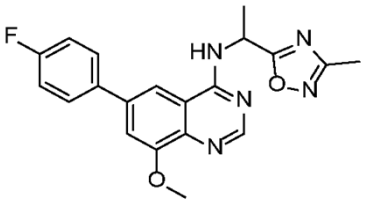
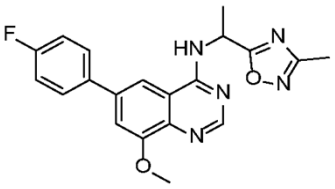
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) d 9.13 (s, 2H), 8.31 (d, J=7.06 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 5.66 (quin, J=6.89 Hz, 1H), 3.76 (t, J=13.89 Hz, 2H), 3.51 (t, J=7.06 Hz, 2H), 2.39-2.49 (m, 2H), 1.72 (d, J=7.06 Hz, 3H).

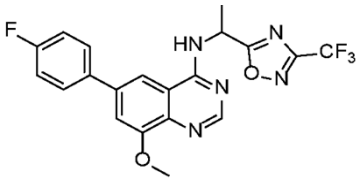
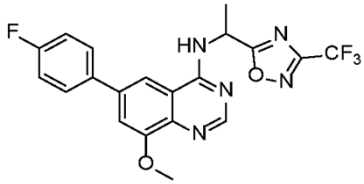
Los siguientes ejemplos se sintetizaron mediante adaptaciones del procedimiento anterior.

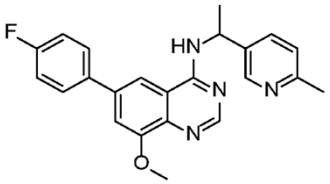
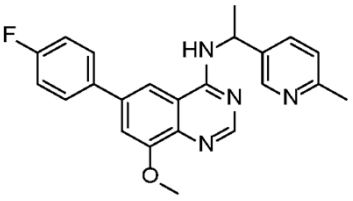
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS
Ejemplo 252	(R)-6-morfolino-N-(1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.53 min, 405.0 [M+H]+. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s, 2 H), 8.29-8.34 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 7.35-7.47 (m, 1 H), 5.56- 5.75 (m, 1 H), 3.75- 3.94 (m, 4 H), 3.20- 3.30 (m, 4 H), 1.71 (d, J=7.0 Hz, 3 H).

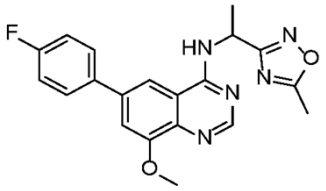
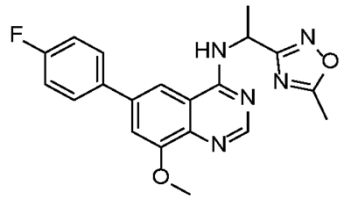
Ejemplo 253	(R)-1-metil-4-(4-((1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)etil)amino) quinazolin-6-il)piperazin-2-ona 	LCMS (Método 5): 0.48 min, 432 [M+H]+. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s, 2 H), 8.38 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.56- 7.73 (m, 2 H), 7.53 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 5.51- 5.77 (m, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.59-3.70 (m, 2 H), 3.45- 3.57 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 1.73 (d, J=7.1 Hz, 3 H).
Ejemplo 254	N-((6-metilpiridazin-3-il)metil)-6-morfolinoquinazolin-4-amina 	LCMS (Método 5): 0.34 min, 337 [M+H]+. RMN ^{1}H (400 MHz, CDC) δ Dppm 8.68- 8.77 (m, 1 H), 8.22- 8.32 (m, 1 H), 7.37-7.64 (m, 5 H), 4.91 - 5.04 (m, 2 H), 3.72- 3.87 (m, 4 H), 3.17- 3.27 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H).

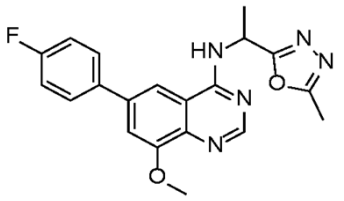
Los siguientes compuestos reportados en la tabla a continuación se obtuvieron como isómeros simples mediante purificación de SFC preparativa quiral de la mezcla racémica adecuada descrita anteriormente en la presente.

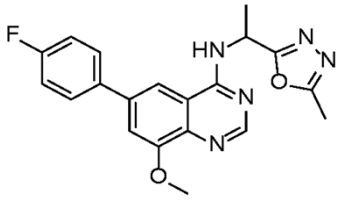
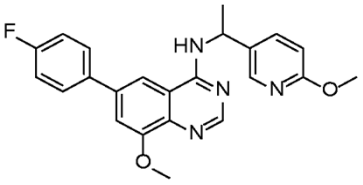
Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS
Ejemplo 255	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.83-5.78 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 380 a 3.27 min. Análisis Quiral (Método 9) a 2.7 min.
Ejemplo 256	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.83-5.78 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 380 a 3.27 min. Análisis Quiral (Método 9) a 3.27 min.

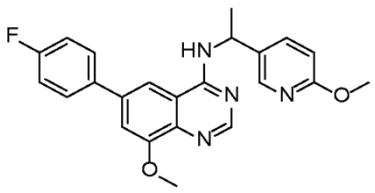
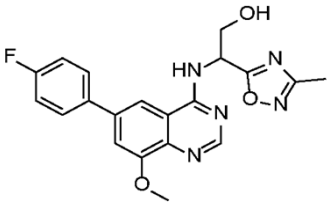
Ejemplo 257	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.94-5.89 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 434 a 4.96 min. Análisis Quiral (Método 8) a 2.6 min.
Ejemplo 258	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.97-7.91 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 5.95-5.88 (m, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 434 a 4.95 min. Análisis Quiral (Método 8) a 3.6 min.

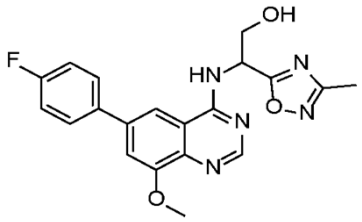
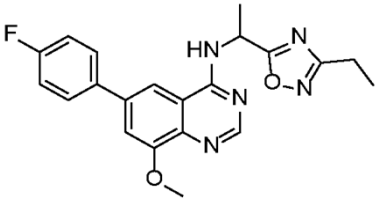
Ejemplo 259	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.52-8.47 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.73 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 389 a 2.55 min. Análisis Quiral (Método 5) a 1.9 min.
Ejemplo 260	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metilpiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.52-8.47 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.73 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 389 a 2.55 min. Análisis Quiral (Método 5) a 2.6 min.

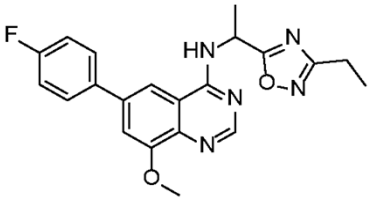
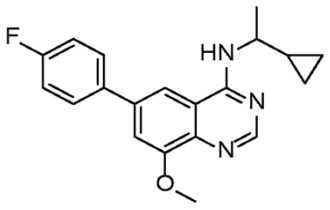
Ejemplo 261	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 380 a 4.14 min. Análisis Quiral (Método 14) a 2.0 min.
Ejemplo 262 enantiómero simple 2	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 380 a 4.15 min. Análisis Quiral (Método 14) a 3.1min.

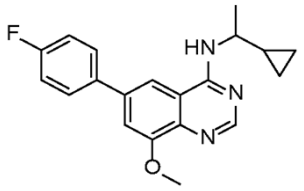
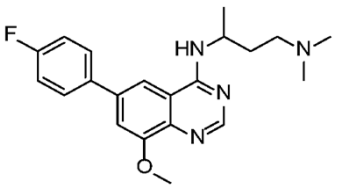
Ejemplo 263	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.73 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.90-5.85 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 380 a 3.06 min. Análisis Quiral (Método 19) a 2.63 min.

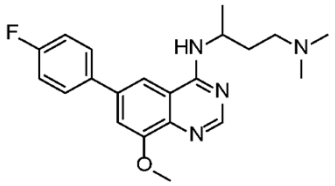
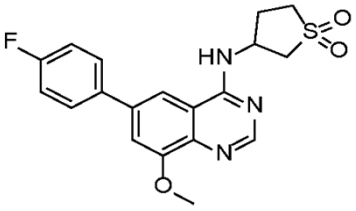
Ejemplo 264	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.91-5.86 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.44-3.38 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 380 a 3.02 min. Análisis Quiral Método 19 a 3.57 min.
Ejemplo 265	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 405 a 3.57 min. Análisis Quiral (Método 20) a 1.68 min.

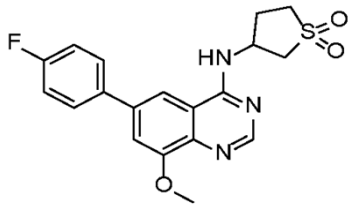
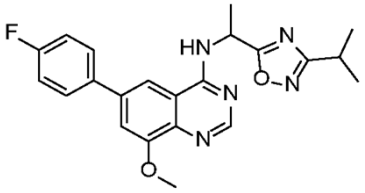
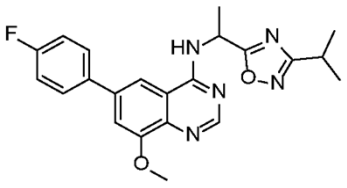
Ejemplo 266	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 405 a 3.58 min. Análisis Quiral (Método 20) a 2.68 min.
Ejemplo 267	enantiómero simple 1 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 5.38 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.03 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 389 a 2.55 min. Análisis Quiral (Método 12) a 3.6 min.

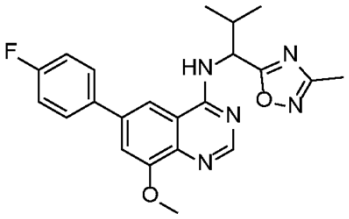
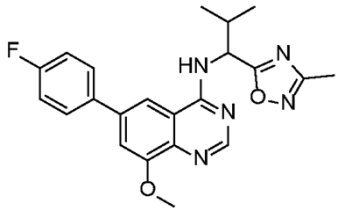
Ejemplo 268	enantiómero simple 2 de 2-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol 	MR (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.45 (s, H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 5.39 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.03 (s, 5 H), 3.44-3.38 (m, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H). LCMS Método 4: [MH+] = 396 a 2.97 min. Análisis Quiral (Método 12) a 4.85 min.
Ejemplo 269	enantiómero simple 1 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.85-5.79 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 394 a 3.47 min. Análisis Quiral (Método 9) a 2.61

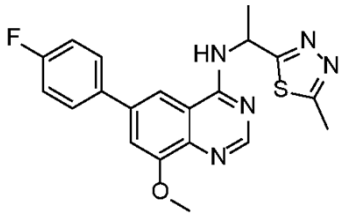
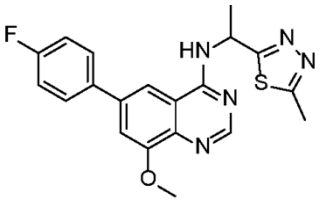
		min.
Ejemplo 270	enantiómero simple 2 de N-(1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.85-5.80 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 394 a 4.68 min. Análisis Quiral (Método 9) a 3.46 min.
Ejemplo 271	enantiómero simple 1 de N-(1-ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.36 (s, 1 H), 8.13-8.08 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.94 (dd, J = 8.2, 14.9 Hz, 1 H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.17-1.08 (m, 1 H), 0.55-0.22 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 338 a 3.67 min. Análisis Quiral

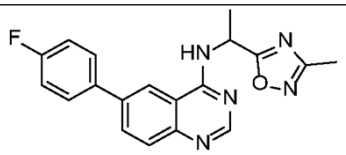
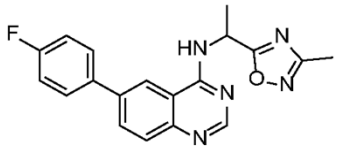
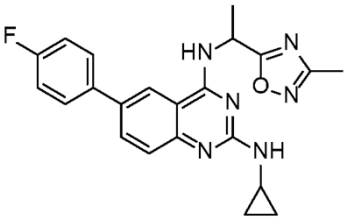
		(Método 14) a 6.55 min.
Ejemplo 272	enantiómero simple 2 de N-(1-ciclopropiletil)-6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.36 (s, 1 H), 8.13-8.08 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.94 (dd, J = 8.3, 14.9 Hz, 1 H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.16-1.08 (m, 1 H), 0.55-0.23 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 338 a 3.68 min. Análisis Quiral (Método 14) a 7.91 min.
Ejemplo 273	enantiómero simple 1 de N^3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N^1,N^1-dimetilbutan-1,3-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.09-8.04 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.56-4.48 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.35-2.28 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.89-1.67 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 369 a 2.37 min. Análisis Quiral (Método 7) a 1.62 min.

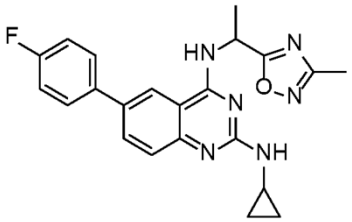
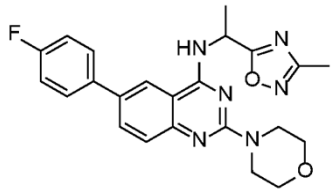
Ejemplo 274	enantiómero simple 2 de N^3-(6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)-N^1,N^1-dimetilbutan-1,3-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.09-8.04 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.56-4.48 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.35-2.28 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.88-1.68 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 369 a 2.37 min. Análisis Quiral (Método 7) a 2.4 min.
Ejemplo 275	enantiómero simple 1 de 1,1-dióxido de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)tetrahidro-tiofeno 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 1 H), 8.43-8.38 (m, 1 H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.98-7.94 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.14 (dd, J = 7.2, 15.8 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.73 (dd, J = 8.2, 13.3 Hz, 1 H), 3.53-3.46 m, 1 H, 3.35-3.28 (m, 1 H), 3.19 (dd, J = 8.0, 13.2 Hz, 1 H), 2.67-2.61 (m, 1 H), 2.45-2.36 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 388 a 2.97 min. Análisis Quiral Método 15 a 4.5 min.

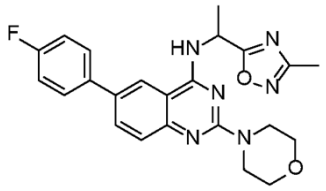
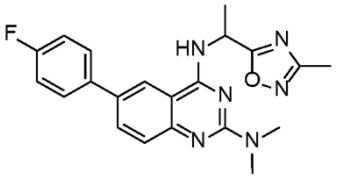
Ejemplo 276	enantiómero simple 2 de 1,1-dióxido de 3-((6-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)amino) tetrahidrotiofeno 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 388 a 2.98 min. Análisis Quiral Método 15 a 6.86 min.
Ejemplo 277	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 (dd, J = 1.3, 7.0 Hz, 6 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 408 a 3.66 min. Análisis Quiral (Método 11) a 2.52 min.
Ejemplo 278	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8-metoxi-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H),

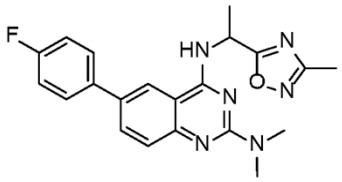
		1.25 (dd, J = 1.3, 7.0 Hz, 6 H). LCMS (Método 4): [[MH+] = 408 a 3.73 min. Análisis Quiral (Método 11) a 3.23 min.
Ejemplo 279	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H , 7.56 d, J = l.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.53 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 408 a 3.67 min. Análisis Quiral (Método 13) a 3.68 min.
Ejemplo 280	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.53 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 408 a 3.68 min. Análisis Quiral (Método 13) a

		1.62 min.
Ejemplo 281	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 6.00-5.94 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 396 a 3.12 min. Análisis Quiral (Método 6) a 1.8 min.
Ejemplo 282	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil]-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.99-5.94 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 396 a 3.11 min. Análisis Quiral Método 6 a 3.03 min.
Ejemplo 283	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-quinazolin-4-amina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.95 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H , 8.21 dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz,

		1 H), 7.45 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.89-5.83 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.79 (d, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 350 a 4.31 min. Análisis Quiral Método 8 a 1.92 min.
Ejemplo 284	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.83 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.09 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.77-5.71 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 8): [MH+] = 350 a 2.45 min.
Ejemplo 285	enantiómero simple 1 de N^2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N^4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-2,4-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.47-8.47 (m, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.31-7.22 (m, 3 H), 6.76 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.63-5.62 (m, 1 H), 2.69-2.54 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.55-0.52 (m, 2 H), 0.41-0.37 (m, 1 H), 0.26-0.26 (m, 1 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 405 a 3.61 min. Análisis Quiral (Método 16) a 1.86

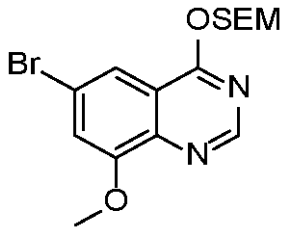
		min.
Ejemplo 286	enantiómero simple 2 de N^2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-N^4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-2,4-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.41-8.38 (m, 1 H), 7.88 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 2 H), 7.45-7.38 (m, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.71-5.60 (m, 1 H), 2.72-2.59 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.64-0.58 (m, 2 H), 0.45-0.42 (m, 1 H), 0.37-0.28 (m, 1 H). NH no observado. LCMS (Método 3): [MH+] = 405 a 4.77 min. Análisis Quiral Método 16 a 2.41 min.
Ejemplo 287	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-morfolino-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.76 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 2 H), 7.46-7.35 (m, 3 H), 5.59-5.51 (m, 1 H), 3.69-3.59 (m, 8 H), 2.36 (s, 3 H), 1.77 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 435 a 4.95 min. Análisis Quiral (Método 17) a 1.17 min.

Ejemplo 288	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-2-morfolino-quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 6.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.44-2.30 (m, 8 H), 1.08 (s, 3 H), 0.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). NH no observado. LCMS (Método 3): [MH+] = 435 a 4.94 min. Análisis Quiral Método 17 a 1.89 min.
Ejemplo 289	enantiómero simple 1 de 6-(4-fluorofenil)-N^2,N^2-dimetil-N^4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-2,4-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.40-8.37 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 5.7, 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.97 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 1.69 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). NH no observado. LCMS (Método 3): [MH+] = 393 a 5.11 min. Análisis Quiral Método 18 a 3.65 min.

Ejemplo 290	enantiómero simple 2 de 6-(4-fluorofenil)-N^2,N^2-dimetil-N^4-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]quinazolin-2,4-diamina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 5.60-5.51 (m, 1 H), 3.07 (s, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 1.77 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 393 a 5.12 min. Análisis Quiral Método 18 a 5.26 min.

Compuesto Intermediario 15

6-bromo-8-metoxi-4-((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)quinazolina



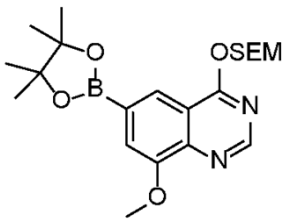
Se disolvió 6-Bromo-8-metoxiquinazolin-4-ol (200 mg, 0.78 mmol) (compuesto intermediario 2) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 38 mg, 0.94 mmol) por partes y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. (2-clorometoxietil)trimetilsilano (0.21 ml, 1.18 mmol) entonces se adicionó gota a gota. La reacción entonces se agitó a 0 °C

durante 1 hora y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con agua (5 mL) y se dividió con acetato de etilo (15 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 0–40% de acetato de etilo en ciclohexano para dar el compuesto del título (181 mg, 60%) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3): d 8.17 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.3 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 4.02 (s.3 H), 3.66 (m, J = 4.1 Hz, 2 H), 0.95 (m, J = 4.1 Hz, 2 H)), 0.02 (s, 9 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 385 a 5.24 min.

Compuesto Intermediario 16

8-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi) metoxi)quinazolina

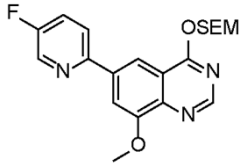


Se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos a través de una mezcla de 6-bromo-8-metoxi-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)quinazolina (190 mg, 0.49 mmol), bis(pinacolato)diboro (150 mg, 0.59 mmol) y acetato de

potasio (97 mg, 0.99 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), entonces se adicionó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (36 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El compuesto del título se usó directamente como una solución en 1,4-dioxano, suponiendo un rendimiento cuantitativo.

Compuesto Intermediario 17

6-(5-Fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-4-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metoxi-quinazolina

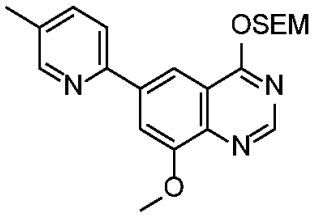


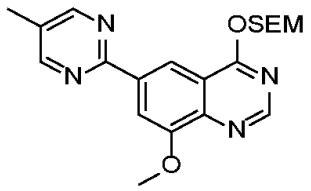
A 8-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)quinazolina (330 mg, 0.78 mmol) se adicionó 2-bromo-5-fluropiridina (137 mg, 0.78 mmol), carbonato de cesio (508 mg, 1.56 mmol), 1,4-dioxano (8 mL) y agua (1 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de adicionar tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (90 mg, 0.078 mmol). La reacción entonces se calentó a 90°C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró *in*

vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 0 – 60% de acetato de etilo en ciclohexano para dar el compuesto del título (226 mg, 72%) como un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 9.1 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.91 (dt, J = 2.4, 9.1Hz, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 8.1Hz, 2 H), 0.97 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 0.01 (s, 9 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 402 a 5.43 min.

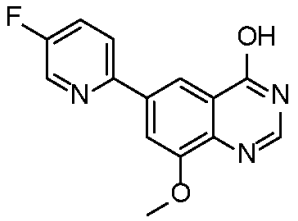
Los siguientes compuestos intermediarios reportados en la tabla a continuación se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de 6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi)-quinazolina (Compuesto Intermediario 17):

Compuesto Intermediario No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS
Compuesto Intermediario 21	6-(5-metilpiridin-2-il)-8-metoxi-4-((2-(trimetilsilil)etoxi) metoxi)quinazolina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.60-8.59 (m, 1 H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 8.10-8.08 (m, 2 H), 7.80-7.78 (m, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 0.94-0.90 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 398 a 5.12 min.

Compuesto Intermediario 22	6-(5-metilpirimidin-2-il)-8-metoxi-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)quinazolina 	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.68 (s, 2 H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 3.71-3.67 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 0.99-0.97 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 399 a 5.18 min.

Compuesto Intermediario 23

6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxiquinazolin-4-ol

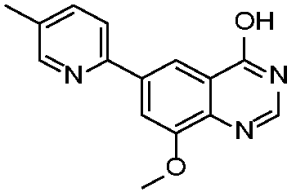
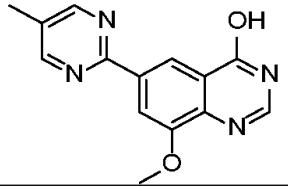


Se disolvió 6-(5-Fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)quinazolina (225 mg, 0.56 mmol) en diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (0.21 mL, 2.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (142 mg, 93%) como un sólido de color naranja pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 8,76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J = 9.0 Hz, 4.6 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H) 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.92 (dt, J = 2.4, 9.1Hz, 1 H), 5.69 (br s, 1 H), 4.06 (s, 3 H). LCMS

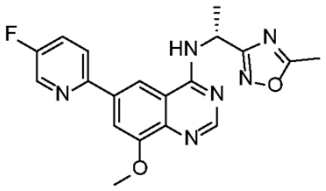
(Método 3): [MH+] = 272 a 3.08 min.

Los siguientes compuestos intermediarios reportados en la tabla a continuación se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de 6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxiquinazolin-4-ol (Compuesto Intermediario 23):

Compuesto Intermediario No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS
Compuesto Intermediario 26	8-Metoxi-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99-7.93 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.76-7.73 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 268 a 2.39 min .
Compuesto Intermediario 27	6-(5-metilpirimidin-2-il)-8-metoxiquinazolin-4-ol 	LCMS (Método 4): [MH+] = 269 at 2.89 min.

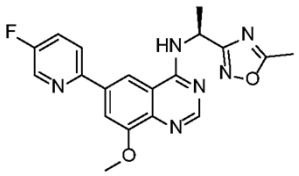
Ejemplo 315

(R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina

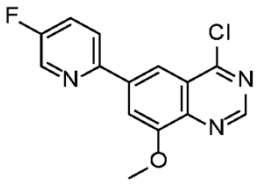


Ejemplo 325

(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina

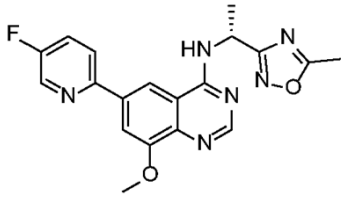


Paso 1: Preparación de 4-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxiquinazolina

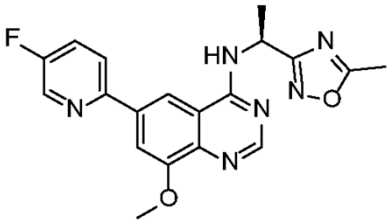


Se suspendió 8-metoxi-6-(5-fluoropiridin-2-il)quinazolin-4-ol (750 mg, 2.81 mmol) en cloruro de tionilo (4.1 mL, 56.12 mmol) y se adicionó DMF (0.0005 mL, 0.006 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió *in vacuo* para proporcionar 4-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il) -8-metoxiquinazolina(800 mg, 98%). El residuo crudo se llevó directamente al siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Preparación de (R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina y



(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina



A una mezcla de 4-cloro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxiquinazolina (100 mg, 0.367 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.32 mL, 1.84 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se adicionó (R)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etan-1-amina (93 mg, 0.735 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25 mg, 19%) como un sólido blancuzco.

Ejemplo 315

(R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina:

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.57 (s, 1 H), 8.54 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.54 (ddd, J=8.6, 8.6, 2.9 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.92 - 5.84 (m, 1

H), 4.13 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 1.77 (d, J=6.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 381 a 2.90 min. Análisis quiral (Método 31) a 2.24 min.

Ejemplo 325

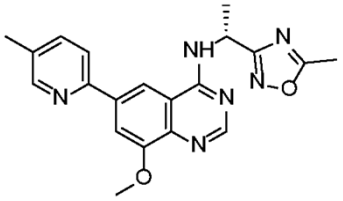
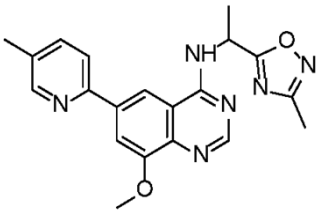
(S)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina

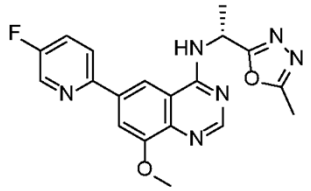
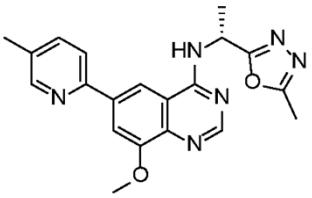
Análisis quiral (Método 31) a 0.58 min.

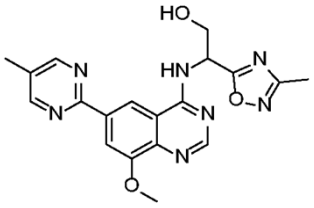
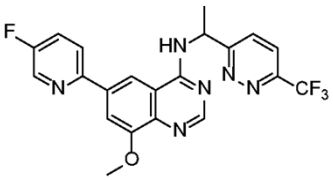
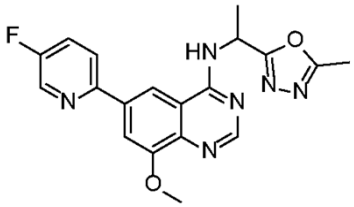
Los siguientes compuestos reportados en la tabla a continuación se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de (R)-6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)quinazolin-4-amina.

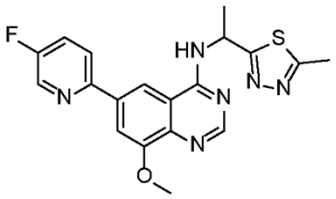
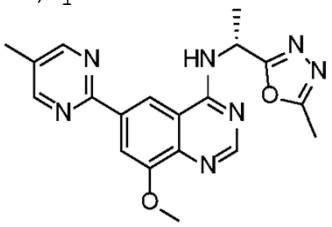
Algunos compuestos se purificaron adicionalmente por SFC quiral preparativa para obtener los enantiómeros puros.

Ejemplo No.	Nombre Químico Estructura	Datos analíticos RMN ^{1}H LC-MS

Ejemplo 316 (De Compuesto Interme-diario 26)	(R)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-6-(5-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.75-8.71 (m, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 8.46-8.45 (m, 1 H), 8.21- 8.14 (m, 1 H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 5.82-5.74 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.71-1.68 (m, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 377 a 3.64 min. Análisis quiral Método 38 a 3.10 min.
Ejemplo 317 (De Compuesto Interme-diario 26)	8-metoxi-N-[1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.89 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 5.87-5.78 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 377 a 2.91 min.

Ejemplo 318 (De Compuesto Interme-diario 23)	6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.84 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.75-8.73 (m, 1 H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (dd, J = 4.4, 8.9 Hz, 1 H), 8.01-7.94 (m, 2 H), 5.94-5.85 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 381 a 3.8 min. Análisis quiral Método 28 a 3.17 min.
Ejemplo 319 (De Compuesto Interme-diario 26)	8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metil-2-piridil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.85-8.81 (m, 1 H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.49-8.49 (m, 1 H), 8.14-8.10 (m, 1 H), 8.05-8.04 (m, 1 H), 7.81 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1 H), 5.94-5.85 (m, 1 H), 4.03-4.02 (m, 3 H), 2.40-2.38 (m, 3 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 377 a 2.55 min. Análisis quiral (Método 38) a 1.98 min.

Ejemplo 320 (De Compuesto Interme-diario 27)	2-((8-metoxi-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-il)amino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.01-8.96 (m, 2 H), 8.86 (s, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.75 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 5.38 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 4.15-4.06 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 394 a 3.38 min.
Ejemplo 321 (De Compuesto Interme-diario 23)	6-(5-fluoro-2-piridil)-8-metoxi-N-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]etil]quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8.87 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.34 (dd, J = 4.3, 8.9 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.02-7.96 (m, 2 H), 5.91-5.86 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.80 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 445 a 3.35 min.
Ejemplo 322 (De Compuesto Interme-diario 23)	6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 2 H), 7.48 (ddd, J = 8.4, 8.4, 3.1 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.85-5.90 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.79 (d, J = 7.9 Hz, 3 H); LCMS (Método 4): [MH+] = 381 a 3.37 min.

Ejemplo 323 (De Compuesto Interme-diario 23)	6-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-(1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.86 (dd, J = 4.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, J = 8.6, 8.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.09-6.00 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 1.89 (d, J = 7.5 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 397 a 3.83 min.
Ejemplo 324 (De Compuesto Interme-diario 27)	8-metoxi-N-[(1R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-6-(5-metilpirimidin-2-il)quinazolin-4-amina 	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.95 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.85 (s, 2 H), 8.51 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.91-5.86 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 378 a 2.53 min. Análisis Quiral (Método 13) a 1.83 min.

Actividad Farmacológica de Compuestos de la Invención

Ensayo de Electrofisiología *in vitro* para $P2X_3$

Las células que expresan receptores $P2X_3$ se cultivaron de acuerdo con la práctica estándar y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO_2 humidificado al 5%. Las células se sembraron en un matraz T175 2 días antes del día del ensayo y se disociaron de los matraces usando TrypLE cuando se

cultivaron a la confluencia de 80-90%. Las células disociadas se resuspendieron en medio libre de suero a una densidad celular de $3x10^6$ células/ml y se cargaron en el sistema de fijación de parche automatizado Sophion Qube. El amortiguador de ensayo extracelular contenía NaCl 145 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM y glucosa 10 mM a pH 7.4. La solución de ensayo intracelular contenía 140 mM de CsF, 10 mM de NaCl, 10 mM de EGTA, 10 mM de HEPES a pH 7.2. Las soluciones concentradas agonistas se prepararon en H_2O y se diluyeron en solución de baño antes de su uso. Todos los antagonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en solución de baño antes del uso. Todos los experimentos se realizaron bajo la configuración de abrazadera de parche de célula completa a temperatura ambiente con 384 células individuales sujetas a voltaje a -60 mV simultáneamente en el instrumento Sophion Qube. Se establecieron dos respuestas de referencia con la aplicación de α,β-MeATP(800 nM), con las aplicaciones posteriores de agonistas que se lavaron usando amortiguador de ensayo extracelular que contenía 0.5 U/ml de apirasa. Después de la segunda aplicación de agonista, el antagonista se incubó en ausencia α,β-MeATP durante 10 minutos. Después de la preincubación del antagonista, se coadministraron α,β-MeATP 800 nM y antagonista para determinar el efecto inhibidor del antagonista. Se evaluó una concentración de un antagonista

contra una célula simple, con diferentes concentraciones del antagonista aplicadas a otras células en el sustrato de registro 384. La amplitud de la corriente de control $P2X_3$ se tomó de la amplitud de la corriente pico de la segunda respuesta del agonista antes de la preincubación con el antagonista. La amplitud de corriente pico $P2X_3$ en la presencia del antagonista se usó para calcular el efecto inhibidor en cada concentración del antagonista de acuerdo con la siguiente ecuación:

Porcentaje de inhibición de $P2X_3$ = (amplitud del pico de control $P2X_3$ - amplitud del pico del antagonista $P2X_3$)/amplitud del pico de control P2X 3)*100

Las curvas de concentración-respuesta se construyeron a partir de diez concentraciones diferentes con cada concentración de antagonista probada en al menos dos células individuales. La concentración del antagonista para inhibir la corriente de $P2X_3$ en un 50% (IC_{50}) se determinó ajustando los datos con la siguiente ecuación:

$$Y = a + [(b-a) / (1+10^{((\log c-x) d)}]$$

donde 'a' es la respuesta mínima, 'b' es la respuesta máxima, 'c' es IC_{50} y 'd' es la pendiente de la colina.

Los resultados para compuestos individuales se proporcionan a continuación en la Tabla 8 y se expresan como intervalo de actividad.

Tabla 8

Ejemplo No.	h $P2X_3$
1	+++
2	+++
3	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++
24	++
25	+++
26	++
27	++
28	++

29	+
30	+
31	+++
32	++
33	+++
34	++
35	++
36	++
37	++
38	++
39	+++
40	++
41	++
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	++
48	+++
49	+++
50	+++
51	++
52	++
53	+
54	++
55	++
56	++
57	++

58	++
59	++
60	++
61	++
62	++
63	++
64	+++
65	++
66	++
67	++
68	++
69	++
70	++
71	+
72	+
73	+
74	+
75	++
76	++
77	+
78	+
79	++
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+

87	+
88	++
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	++
96	++
97	++
98	++
99	++
100	+
101	+
102	++
103	+
104	++
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+
110	++
111	+
113	+++
114	++
115	++
116	+++

117	++
118	+++
119	++
120	++
121	+
122	+
123	+
124	+
124	++
126	++
127	+++
128	++
129	+
130	++
131	++
132	+
133	++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+
138	++
139	++
140	+++
141	++
142	+
143	+++
144	++
145	+++

146	++
147	+++
149	+++
153	+++
154	+++
156	++
157	+++
158	+++
159	+
160	+
161	+++
163	++
163a	++
164	++
165	+++
166	++
167	++
168	+
169	++
170	+++
171	+
172	+
173	++
174	++
175	+++
176	++
176a	++
177	++
178	+++

179	++
180	+
183	++
185	+++
186	++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	++
194	++
195	+++
196	+++
197	++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
|206	+++
207	+++
209	+++
210	+++
211	+++

212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	++
219	++
220	++
221	+++
222	+++
223	+++
224	++
225	+
226	+
227	+++
229	+++
230	++
232	+++
233	+++
234	++
235	++
236	++
237	+
238	+
239	++
242	+
245	++
246	++

248	+++
249	++
250	+
251	++
252	+
253	+
254	+
255	++
256	++
257	+++
258	++
259	+
260	++
261	+
262	+
263	++
264	+
265	+++
266	+
267	++
269	+++
270	+++
271	+
272	+
273	+
274	+
275	++
276	++
277	+++

278	++
279	++
280	+
281	++
282	+++
283	+
284	+++
285	++
286	++
287	++
288	+
289	+
290	++
291	++
293	++
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+++
299	++
300	+++
301	++
310	+++
311	++
312	++
313	+++
314	+++
315	+++

316	+++
317	+++
318	++
319	+++
320	++
321	++
322	++
323	+++
324	+++
325	+
326	++

en donde los compuestos se clasifican en términos de potencia con respecto a su actividad inhibidora en $P2X_3$ de acuerdo con el siguiente criterio de clasificación:

+++: pIC_{50} h $P2X_3$ > 6.5

++: 6.5 < pIC_{50} h $P2X_3$ > 5.5

+: 5.5 < pIC_{50} h $P2X_3$ > 4.5

Ensayo de electrofisiología *in vitro* para $P2X_{2/3}$

El compuesto representativo de la presente invención también se ha evaluado para el receptor $P2X_{2/3}$.

Se usó el mismo protocolo de ensayo para el ensayo $P2X_{2/3}$ que el ensayo $P2X_3$ con dos modificaciones: 1) se usó 10 µM de ATP como agonista; y 2) la amplitud de corriente media se midió siete segundos después de la aplicación del agonista.

Los resultados de la Tabla 9 indican que los compuestos representativos de la presente invención son

antagonistas de $P2X_3$ selectivos.

Tabla 9

Ejemplo No.	h $P2X_3$	h $P2X_{2/3}$
4	+++	+
19	+++	+
28	++	+
48	+++	+
65	++	+
110	++	+
112	+++	+
116	+++	+
134	+++	+
140	+++	+
145	+++	+
148	+++	+++
149	+++	+
150	+++	+
151	+++	+
152	++	+
155	+++	+
175	+++	++
181	+++	++
182	+++	+
184	+++	+
206	+++	+
207	+++	+
208	+++	+
214	+++	+
216	+++	+
217	+++	+
228	+++	+
231	+++	+
240	+++	+
241	+++	++
243	+++	+
244	+++	++
247	+++	+

256	++	+
258	++	+
268	+++	+
282	+++	+
293	++	+
298	+++	+
300	+++	+
314	+++	+
315	+++	+
317	+++	+
319	+++	+
322	++	++
323	+++	+
324	+++	+

en donde los compuestos se clasifican en términos de potencia con respecto a su actividad inhibidora en isoformas P2X3 o P2X2/3 de acuerdo con el siguiente criterio de clasificación:

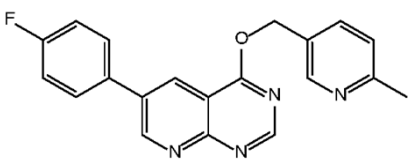
+++: pIC_{50} h $P2X_3$ o h $P2X_{2/3}$> 6.5

++: 6.5 <pIC_{50} h $P2X_3$ o h $P2X_{2/3}$> 5.5

+: 5.5 < pIC_{50} h $P2X_3$ o h $P2X_{2/3}$> 4.5

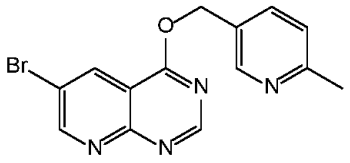
Ejemplo Comparativo A

6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metil-3-piridil)metoxi]pirido[2,3-d]pirimidina



Paso 1: Síntesis de 6-bromo-4-((6-metilpiridin-3-

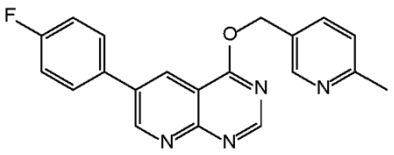
il)metoxi)pirido[2,3-d]pirimidina



Se agitaron 6-bromopirido [2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (202 mg, 0.89 mmol) (Compuesto Intermediario 1), 5-hidroximetil-2-metilpiridina (110 mg, 0.89 mmol) y trifenilfosfina (328 mg, 1.25 mmol) en THF seco (7 mL) y se adicionó gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (229 mL, 1.16 mmol) en THF seco (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se filtró y el precipitado se lavó con (2:1) DCM/MeOH (20 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en DCM para dar 6-bromo-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)pirido[2,3-d]pirimidina (164 mg, 55%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.08 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

Paso 2: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metil-3-piridil)metoxi]pirido[2,3-d]pirimidina

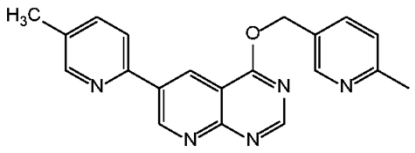


El gas nitrógeno se burbujeó a través de una mezcla de 6-bromo-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)pirido[2,3-d]pirimidina (84 mg, 0.254 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico, éster de pinacol (76 mg, 0.342 mmol) y fluoruro de cesio (116 mg, 0.761 mmol) en DMF (1 mL) y agua (0.3 mL). Entonces de 5 min, se adicionó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0.025 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua (6 mL) y EtOAc (3 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrofóbica, se combinaron y el solvente se removió *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio 6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metil-3-piridil)metoxi]pirido[2,3-d]pirimidina (52 mg, 59%) como una sal de formiato de 0.5 eq.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): d 9.35 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.32 (s, 0.5 H), 7.97 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2 H), 7.77 (dd, J = 2.1, 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H). LCMS (Método 4): [MH+] = 347 a 2.82 min.

El siguiente compuesto reportado en la tabla a

continuación se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para la preparación de 6-(4-fluorofenil)-4-[(6-metil-3-piridil)metoxi]pirido[2,3-d]pirimidina.

Ej. No.	Estructura	Nombre Químico
Ejemplo Comparativo B	 6-(5-metilpiridin-2-il)-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)pirido[2,3-d]pirimidina	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 9.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.66-8.60 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H). LCMS (Método 3): [MH+] = 344 a 3.31m

La actividad de los ejemplos comparativos A y B se han evaluado en el ensayo de electrofisiología *in vitro* para P_2X_3 como se describió anteriormente.

Los resultados para compuestos individuales se proporcionan a continuación en la Tabla 10 y se expresan como intervalo de actividad.

Tabla 10

Ejemplo Comparativo B	h $P2X_3$
A	inactivo
B	inactivo

Inactivo: pIC_{50} h $P2X_3$ < 4.5.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el

mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la presente invención, es el que resulta claro a partir de la presente descripción de la invención.