



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 409**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/91** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04768990 .6**  
96 Fecha de presentación : **22.10.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1682520**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Derivados de amida.**

30 Prioridad: **24.10.2003 GB 0324790**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.05.2011**

73 Titular/es: **ASTRAZENECA AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Brown, Dearg Sutherland y**  
**Nash, Ian Alun**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 409 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

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

Los derivados de amida descritos en la presente invención son inhibidores de la producción de citoquinas tales como el Factor de Necrosis Tumoral (de ahora en adelante TNF, del inglés Tumour Necrosis Factor), por ejemplo TNF $\alpha$ , y varios miembros de la familia de la interleuquina (de ahora en adelante IL), por ejemplo IL-1, IL-6 y IL-8. De acuerdo con esto, los derivados de amida de la invención serán útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas en las que se produce una excesiva producción de citoquinas, por ejemplo producción excesiva de TNF $\alpha$  o IL-1.

Se sabe que las citoquinas se producen a partir de una amplia variedad de células tales como monocitos y macrófagos y dan lugar a una variedad de efectos fisiológicos que se cree que son importantes en las enfermedades o afecciones médicas tales como la inflamación e inmunorregulación. Por ejemplo, TNF $\alpha$  y IL-1 han estado implicadas en la cascada de señalización celular que se cree que contribuye a la patología de estados de enfermedad tales como enfermedades inflamatorias y alérgicas y toxicidad inducida con citoquina. También se sabe que, en algunos sistemas celulares, la producción de TNF $\alpha$  precede y media la producción de otras citoquinas tales como IL-1.

También han estado implicados niveles anormales de citoquinas en, por ejemplo, la producción de eicosanoides fisiológicamente activos tales como las prostaglandinas y leucotrienos, la estimulación de la liberación de enzimas proteolíticas tales como la colagenasa, la activación del sistema inmune, por ejemplo mediante la estimulación de células T colaboradoras, la activación de la actividad osteoclástica que conduce a la resorción de calcio, la estimulación de la liberación de proteoglicanos de, por ejemplo, el cartílago, la estimulación de la proliferación celular y la angiogénesis.

También se cree que las citoquinas están implicadas en la producción y desarrollo de estados de enfermedad tales como enfermedades alérgicas e inflamatorias, por ejemplo inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente enfermedad inflamatoria de bowel, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y gastritis), enfermedades

de la piel (especialmente psoriasis, eczema y dermatitis) y enfermedades respiratorias (especialmente asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de distrés respiratorio del adulto), y en la producción y desarrollo de diversos trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares tales como el infarto de miocardio fallo cardiaco congestivo, fallo cardiaco agudo, infarto de miocardio, formación de placas ateroscleróticas, hipertensión, agregación plaquetaria, angina, ictus, lesión por revascularización, lesión vascular que incluye restenosis y enfermedad periférica vascular y por ejemplo, diversos trastornos del metabolismo óseo tales como osteoporosis (que incluyen osteoporosis senil y postmenopáusica), enfermedad de Paget, metástasis ósea, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, osteoesclerosis, osteoporosis y periodontitis, y los cambios anormales del metabolismo óseo que pueden acompañar a la artritis reumatoide y osteoartritis. La producción excesiva de citoquina también ha estado implicada en la mediación de algunas complicaciones de infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas tales como los síndromes de choque endotóxico, choque séptico y choque tóxico y en la mediación de algunas complicaciones de la cirugía del SNC o daños tales como el neurotrauma y el fallo isquémico. La producción excesiva de citoquina también ha estado implicada en la mediación o exacerbación del desarrollo de enfermedades que implican la resorción del cartilago o músculo, la fibrosis pulmonar, cirrosis, fibrosis renal, caquexia encontradas en algunas enfermedades crónicas tales como la enfermedad maligna y el síndrome de deficiencia inmune adquirida (AIDS, del inglés acquired immune deficiency syndrome), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la capacidad de invasión tumoral y la metástasis tumoral y la esclerosis múltiple. La producción excesiva de citoquina también ha estado implicada en el dolor.

La evidencia del papel central desempeñado por los TNF $\alpha$  en la cascada de señalización celular que da lugar a la artritis reumatoide es proporcionada por la eficacia en los estudio clínicos de anticuerpos de TNF $\alpha$  (The Lancet, 1994, 344, 1125 and British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334).

Así, las citoquinas tales como TNF $\alpha$  y IL-1 se cree que son mediadores importantes de una considerable variedad de enfermedades y afecciones médicas. De acuerdo con esto, se espera que la inhibición de la producción de y/o los efectos de estas citoquinas será beneficioso en la profilaxis, el control o tratamiento de tales enfermedades y afecciones médicas.

Sin el deseo de sugerir que los derivados de amida descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica solo en virtud de un efecto sobre un único procedimiento biológico, se cree que los derivados de amida inhiben Iso efectos de las

- citoquinas en virtud de la inhibición de la enzima quinasa p38. Por otro lado, la quinasa p38, conocida también como proteína de unión a citoquina supresiva (de ahora en adelante CSBP) y quinasa reactivante (de ahora en adelante RK, del inglés reactivating quinasa), es un miembro de la familia de quinasas de proteínas activadas por mitógeno (de ahora en adelante MAP, del inglés mitogen-activated protein) de
- 5 enzimas que se sabe que se activan por estrés fisiológico tal como el inducido por radiación ionizante, agentes citotóxicos y toxinas, por ejemplo endotoxinas tales como lipopolisacáridos bacterianos y por una variedad de agentes tales como las citoquinas, por ejemplo TNF $\alpha$  y IL-1. Se sabe que la quinasa p38 fosforila algunas proteínas
- 10 intracelulares que están implicadas en la cascada de etapas enzimáticas que conduce a la biosíntesis y excreción de citoquinas tales como TNF $\alpha$  y IL-1. Los inhibidores conocidos de quinasa p38 han sido revisados por G. J. Hanson en Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733. Se sabe que la quinasas p38 existe en isoformas identificadas como p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ .
- 15 Los derivados de amida descritos en la presente invención son inhibidores de la producción de citoquina tales como TNF, en particular de TNF $\alpha$ , y diversas interleuquinas, en particular IL-1.

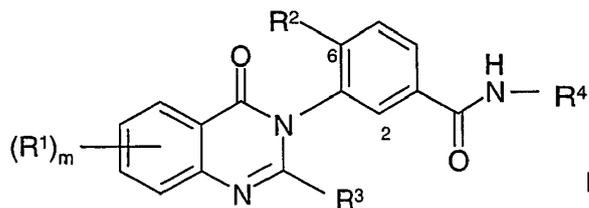
Se sabe de la Solicitud de Patente Internacional WO 00/55153, que algunos benzoderivados de amida son inhibidores de la producción de citoquinas tal como

20 TNF, y diversas interleuquinas. Uno de los compuestos descritos es 3-[5-(2-cloropirid-4-ilcarbonilamino)-2-metilfenil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (Compuesto Comparador A). Otro de los compuestos descritos es 3-[5-(3,5-difluorobenzamido)-2-metilfenil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (Compuesto Comparador B).

- 25 En este documento no se describe ningún derivado de amida que lleve un sustituyente cicloalquil(3-6C)aminocarbonil en la posición 3 del núcleo central de 6-metilfenilo. Se ha entrado ahora que tales compuestos poseen una potente actividad inhibidora de citoquina y tienen perfiles deseables de actividad farmacológica.

Según el primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de

30 Fórmula I:



en la que m es 0, 1 ó 2;

R<sup>1</sup> halógenos halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6),  
 alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoílo(C2-6), alquil(C1-6)tio,  
 alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, hidroxilo-alcoxi(C2-6), amino-alcoxi(C2-6),  
 5 ciano-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6),  
 alcoxi(C1-6)-alcoxi(C2-6), carbamoilo-alcoxi(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo-alcoxi(C1-6),  
 amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),  
 carbamoilo-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo-alquilo(C1-6),  
 hidroxilo-alquil(C2-6)amino, ciano-alquil(C2-6)amino, halógeno-alquil(C2-6)amino, amino-  
 10 alquil(C2-6)amino, alcoxi(C1-6)-alquil(C2-6)amino,  
 alquil(C1-6)amino-alquil(C2-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino-alquil(C2-6)amino,  
 heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heteroariloxi, heteroarilo-alcoxi(C1-6),  
 heteroarilamino, heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterocicliloxi, heterociclilo-  
 alcoxi(C1-6) y heterociclilamino,

15 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede  
 llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionado de hidroxilo, halógeno,  
 alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-  
 alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi,  
 alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonilo-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoílo,  
 20 N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, alcanoílo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino,  
 di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-  
 alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6),  
 alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes de R<sup>1</sup> definidos anteriormente que  
 25 comprende un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que  
 está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada  
 dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo,  
 amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoílo, acetamido,  
 alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalcoxi(C3-6),  
 30 alcoxi(C1-6), alil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, hidroxilo-alquilo(C1-6),  
 alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alcoxi(C2-6),  
 alcoxi(C1-6)carbonilo, carbamoílo, N-alquil(C1-6)carbamoílo,  
N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, sulfonilo(C1-6), sulfamoílo(C1-6), heteroarilo,  
 heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

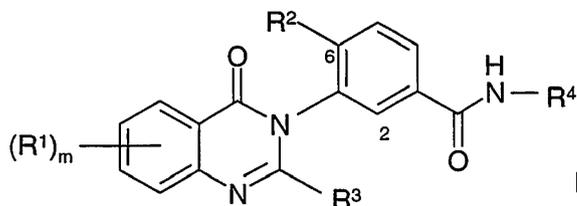
R<sup>2</sup> es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C1-6);

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo(C1-6); y

- 5 R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C3-6), y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquilo(C1-6)amino y di-[alquilo(C1-6)]amino;

o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

- 10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la Fórmula I



en la que m es 0, 1 ó 2;

- 15 R<sup>1</sup> es amino-alcoxi(C2-6), alquilo(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquilo(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), amino-alquilo(C2-6)amino, alquilo(C1-6)amino-alquilo(C2-6)amino, di-[alquilo(C1-6)]amino-alquilo(C2-6)amino, heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heteroariloxi, heteroarilo-alcoxi(C1-6), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterocicliloxi, heterociclilo-alcoxi(C1-6) o heterociclilamino,

- 20 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquilo(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquilo(C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilo(C1-6)amino, 25 di-[alquilo(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquilo(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquilo(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

- 30 y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que

está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino,

5 y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R<sup>2</sup> es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C1-6);

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo(C1-6); y

10 R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C3-6), y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino;

o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

En esta memoria descriptiva el término alquilo(C1-6) incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y terc-butilo. Las  
15 referencias a grupos alquilo individuales tal como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solo, las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tal como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solo. En esta memoria descriptiva, el término cicloalquilo(C3-6) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Las referencias a grupos cicloalquilo individuales  
20 tales como "ciclopentilo" son específicas solo para ese anillo de 5 miembros.

Se debe entender que, en la medida en que algunos de los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente puedan existir en formas ópticamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémicas que posean la  
25 propiedad de inhibir citoquinas, es particular TNF. La síntesis de formas ópticamente activas puede realizarse por técnicas convencionales de química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. De forma similar, se pueden evaluar las propiedades inhibitoras frente a TNF usando las técnicas estándar  
30 de laboratorio referidas en lo sucesivo.

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

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

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

Un valor adecuado para R<sup>1</sup> cuando es heterocíclico es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 miembros o un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros cada uno con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidoisotiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo o derivados benzo de los mismos tales como 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo e isocromanilo, preferiblemente azetidino-1-ilo, 3-pirrolino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, pirrolidino-2-ilo, 1,1-dioxidoisotiazolidino-2-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazino-4-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, homopiperidino-1-ilo, piperidino, piperazino-1-ilo o homopiperazino-1-ilo. Un valor adecuado para dicho grupo que porta 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para R<sup>4</sup> o R<sup>1</sup> cuando es cicloalquilo(C3-6), o para un sustituyente dentro de R<sup>1</sup> cuando es cicloalquilo(C3-6) es, por ejemplo, un anillo de carbono monocíclico saturado de 3 a 6 miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclobutilo, más preferiblemente ciclopropilo.

Un valor adecuado para un sustituyente dentro de R<sup>1</sup> cuando es cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6) es, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, preferiblemente ciclopropilmetilo o ciclopropiletilo, más preferiblemente ciclopropilmetilo.

- 10 Los valores adecuados para diversos grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> o para varios sustituyentes sobre R<sup>1</sup> o sobre un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de R<sup>1</sup> incluyen:-

para halógeno:	flúor, cloro, bromo, yodo;
para alquilo (1-6C):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <u>terc</u> -butilo;
para alqueno(C2-6):	vinilo y alilo;
para alquino(C2-6):	etinilo y 2-propinilo;
para alcoxi (1-6C):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para alquiltio (1-6C):	metiltio, etiltio y propiltio;
para alquil(C1-6)sulfinilo:	metilsulfinilo, etilsulfinilo y propilsulfinilo;
para alquil(C1-6)sulfonilo:	metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo;
para hidroxialcoxi(C2-6):	2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-1-metiletoxi, 2-hidroxi-2-propoxi y 4-hidroxibutoxi;
para ciano-alcoxi(C1-6):	cianometoxi, 2-cianoetoxi y 3-cianopropoxi;
para alcoxi(C1-6)-alcoxi(C2-6):	2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxi-1-metiletoxi y 4-etoxibutoxi;
para carbamoil-alcoxi(C1-6):	carbamoilmetoxi y 2-carbamoiletoxi;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)carbamoil-alcoxi(C1-6):	<u>N</u> -metilcarbamoilmetoxi, 2-(- <u>N</u> -etilcarbamoil)etoxi y 3-(- <u>N</u> -metilcarbamoilo)propoxi;
para cicloalquil(C3-6)-	cicloalquil(C3-6)metilo y cicloalquil(C3-6)etilo;

alquilo(C1-6)	
para alquilamino (1-6C):	metilamino, etilamino y propilamino;
para di-[alquil(1-6C)]amino:	dimetilamino, dietilamino y <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilamino;
para alcoxicarbonilo (1-6C):	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y <u>terc</u> -butoxicarbonilo;
para <u>N</u> -alquilcarbamoilo (C1-6):	<u>N</u> -metilcarbamoilo, <u>N</u> -etilcarbamoilo y <u>N</u> -propilcarbamoilo
para <u>N,N</u> -di-[alquil (C1-6)]carbamoilo:	<u>N,N</u> -dimetilcarbamoilo, <u>N</u> -etil- <u>N</u> -metilcarbamoilo y <u>N,N</u> -dietilcarbamoilo;
para alcanilo (2-6C):	acetilo y propionilo;
para halógeno-alquilo (1-6C):	fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo y 2-bromoetilo;
para hidroxialquilo (1-6C):	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
para carbamoil-alquilo (C1-6):	carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
para <u>N</u> -alquil(C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6):	<u>N</u> -metilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -etilcarbamoilmetilo, <u>N</u> -propilcarbamoilmetilo, 1-( <u>N</u> -metilcarbamoilo)etilo, 1-( <u>N</u> -etilcarbamoil)etilo, 2-( <u>N</u> -metilcarbamoilo)etilo, 2-( <u>N</u> -etilcarbamoil)etilo y 3-( <u>N</u> -metilcarbamoilo)propilo;
para alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C):	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
para amino-alquilo(1-6C):	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;
para carboxi-alquilo (C1-6):	carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo y 4-carboxibutilo;
para ciano-alquilo(1-6C):	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para alquil(1-6C)amino-alquilo(1-6C):	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
para di-[alquil(1-6C)]amino-	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo,

ES 2 359 409 T3

alquilo(1-6C):	2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo.
para amino-alcoxi(C2-6):	2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi y 4-aminobutoxi;
para alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6):	2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi y 3-etilaminopropoxi,
para di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6):	2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino-2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi y 4-dimetilaminobutoxi, 2-(N-metil-N-isopropilamino)etoxi y 2-(N-etil-N-isopropilamino)etoxi;
para amino-alquil(C2-6)amino:	2-aminoetilamino, 3-aminopropilamino, 2-amino-2-metilpropilamino y 4-aminobutilamino;
para halógeno-alquil(C2-6)amino:	2-fluoroetilamino, 2-cloroetilamino, 2-bromoetilamino, 3-fluoropropilamino y 3-cloropropilamino;
para hidroxialquil(C2-6)amino:	2-hidroxietilamino, 3-hidroxiopropilamino, 2-hidroximetilpropilamino y 4-hidroxibutilamino;
para cianoalquil(C1-6)amino:	cianometilamino, 2-cianoetilamino y 3-cianopropilamino;
para alcoxi(C1-6)alquil(C2-6)amino:	2-metoxietilamino, 2-etoxietilamino, 3-metoxipropilamino y 3-etoxipropilamino;
para alquil(C1-6)aminoalquil(C2-6)amino:	2-metilaminoetilamino, 2-etilaminoetilamino, 2-propilaminoetilamino, 3-metilaminopropilamino, 3-etilaminopropilamino, 2-metilamino-2-metilpropilamino y 4-metilaminobutilamino;
para di-[alquil(C1-6)]aminoalquil(C2-6)amino:	2-dimetilaminoetilamino, 2-(N-etil-N-metilamino)etilamino, 2-dietilaminoetilamino, 2-dipropilaminoetilamino, 3-dimetilaminopropilamino, 3-dietilaminopropilamino, 2-dimetilamino-2-metilpropilamino y 4-dimetilaminobutilamino;

Los valores adecuados para R<sup>1</sup> y los valores adecuados para un sustituyente sobre R<sup>1</sup> o R<sup>4</sup> incluyen:-

para ariloalquilo(C1-6):	bencilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo;
para ariloalcoxi(C1-6):	benciloxi y 2-feniletoxi;

para ariloxi:	fenoxi y 2-naftiloxi;
para ariloamino:	anilino;
para heteroariloalquilo(C1-6):	heteroarilometilo, heteroariloetilo, 2-heteroariloetilo, 2-heteroarilopropilo y 3-heteroarilopropilo;
para heteroariloalcoxi(C1-6):	heteroarilometoxi y 2-heteroariloetoxi;
para heterocicli-alquilo(C1-6):	heterocicli-metilo, 2-heterocicli-etilo, 2-heterocicli-propilo y 3-heterocicli-propilo;
para heterocicli-alcoxi(C1-6):	heterocicli-metoxi y 2-heterocicli-etoxi;
para alcanoiloxi (2-6C):	acetoxi y propioniloxi:
para alcanoilamino (C1-6):	formamido, acetamido y propionamido;
para alcoxycarbonil (C1-6)-alquilo (C1-6):	metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, <u>terc</u> -butoxycarbonilmetilo, 1-metoxycarboniletilo, 1-etoxycarboniletilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metoxycarbonilpropilo y 3-etoxycarbonilpropilo;

Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, una sal de adición a un ácido de la Fórmula I que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición a un ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como

5 ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maleico, tartárico, fumárico, hemifumárico, succínico, hemisuccínico, mandélico, metanosulfónico, dimetanosulfónico, etano-1,2-sulfónico, bencenosulfónico, salicílico o 4-toluenosulfónico.

Los valores adicionales de m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se indica a continuación. Tales

10 valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones descritas en lo que antecede o en lo sucesivo en la presente memoria.

m es 0, 1 ó 2

m es 1 ó 2.

m es 1.

m es 2.

R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquilo(C1-6)tio, alquilo(C1-6)sulfonilo, hidroxilo-alcoxilo(C2-6), amino-alcoxilo(C2-6), ciano-alcoxilo(C2-6), alquilo(C1-6)amino-alcoxilo(C2-6), di-[alquilo(C1-6)]amino-alcoxilo(C2-6), alcoxilo(C1-6)-alcoxilo(C2-6), di[alquilo(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alcoxilo(C1-6), heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxilo(C1-6),

10 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquilo(3-6C)-alcoxilo(C1-6), alcoxilo(C1-6), alcoxilo(C1-6)carbonilo, alcoxilo(C1-6)carbonilo-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquilo(C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquilo(C1-6)amino, di-[alquilo(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxilo(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprende un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo  
20 CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, oxo alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxilo(C1-6), alquilo(C1-6)amino, di-[alquilo(C1-6)]amino, hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxilo(C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), alcoxilo(C1-6)carbonilo, heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi,

25 y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, alcoxilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquilo(C1-6)tio, alquilo(C1-6)sulfonilo, amino-alcoxilo(C2-6), alquilo(C1-6)amino-alcoxilo(C2-6), di-[alquilo(C1-6)]amino-alcoxilo(C2-6), di[alquilo(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo, heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxilo(C1-6), y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6)-alcoxilo(C1-6), alcoxilo(C1-6), alcoxilo(C1-6)carbonil-

alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), cianoalquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxialquilo(C1-6), trifluorometilo, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterociciloxi.

10 R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxialquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alqueno(C2-6), alcanoilo(C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, aminoalcoxi(C2-6), alquil(C1-6)aminoalcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]aminoalcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]aminoalquilo(C1-6), carbamoiloalquilo(C1-6), heteroariloalquilo(C1-6), heterociclilo, heterociciloxi y heterocicliloalcoxi(C1-6),

15 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyentes R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilalquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, halógenoalquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), 20 alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), cianoalquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxialquilo(C1-6), trifluorometilo, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, heteroariloalquilo(C1-6), heterociclilo y heterociciloxi.

R<sup>1</sup> es fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxialquilo, metoxialquilo, etoxialquilo, propoxialquilo, acetilalquilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxialquilo, 2-amino-1-metiletioxialquilo, 3-aminopropoxialquilo, 2-amino-2-metilpropoxialquilo, 2-metilaminoetoxialquilo, 2-metilamino-1-metiletioxialquilo, 3-etilaminopropoxialquilo, 2-dimetilaminoetoxialquilo, 2-dietilaminoetoxialquilo, 2-dimetilaminopropoxialquilo, 2-dimetilamino-2-metiletioxialquilo, 3-dimetilaminopropoxialquilo, dimetilaminometilalquilo, dietilaminometilalquilo, 1-dimetilaminoetilalquilo, 2-dimetilaminoetilalquilo, 3-dimetilaminopropilalquilo, carbamoilmetilalquilo, 1-carbamoiletalquilo, 2-carbamoiletalquilo, 3-carbamoilpropilalquilo, 35 heteroarilometilalquilo, heteroariloetilalquilo, heterocicililalquilo, heterocicililoxialquilo, heterocicililmetoxialquilo y

2-heterociclicloxi, y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclico en un sustituyente R1 puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, es fluoro, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi,  
 5 metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo,  
 10 diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que  
 15 comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxilo, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, dimetilamino,  
 20 dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, heteroarilometilo, heteroariloetilo, heterociclico y heterociclicloxi.

R<sup>1</sup> es fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi,  
 25 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino- 2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo., carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo,  
 30 piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi, pirrolodiniloxi, morfoliniloetoxi, pirrolidiniloetoxi, piperidiniloetoxi, azetidililoetoxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclico en un sustituyente R<sup>1</sup> puede  
 35 llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi,

ciclopropilometoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilocarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, fluorometilo, 5 clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietil y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

10 y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxil, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, 15 ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, 20 tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi y pirrolodiniloxi.

R<sup>1</sup> es amino-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), amino-alquil(C2-6)amino, alquil(C1-6)amino-alquil(C2-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino-alquil(C2-6)amino, heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C1-6), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclilo- 25 alquilo(C1-6), heterocicliloxi, heterociclilo-alcoxi(C1-6) o heterociclilamino,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, 30 alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxil-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6),  
 5 alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R<sup>1</sup> es heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heteroarilooxi, heteroarilo-alcoxi(C1-6),  
 10 heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-alquilo(C1-6), heterocicliloxi, heterociclil-alcoxi(C1-6) o heterociclilamino, y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquilo(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi,  
 15 alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

20 y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y  
 25 di-[alquil(C1-6)]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

R<sup>1</sup> es amino-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), amino-alquil(C2-6)amino, alquil(C1-6)amino-alquil(C2-6)amino o  
 30 di-[alquil(C1-6)]amino-alquil(C2-6)amino,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino,

alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

R<sup>1</sup> es heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterociclioxi, heterociclilo-alcoxi(C1-6) o heterocicilamino,

5 y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoílo,  
 10 N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, alcanoílo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que  
 15 comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

20 R<sup>1</sup> es heterociclilo, heterociclioxi o heterociclilo-alcoxi(C1-6),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo,  
 25 alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, alcanoílo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

30 y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y  
 35 di-[alquil(C1-6)]amino.

R<sup>1</sup> es heterociclilo o heterociciloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6),  
 5 cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, alcanoílo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6),  
 10 alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino,  
 15 alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

R<sup>1</sup> es un anillo bicíclico o monocíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 miembros o un anillo monocíclico de 5 a miembros cada uno con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre,

20 y en donde cualquier grupo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo,  
 25 alcanoílo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino,  
 30 alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

35 R<sup>1</sup> es heterociclilo o heterociciloxi,

y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6).

5 R<sup>1</sup> es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-

10 alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanilo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), cianoalquilo(C1-6), carboxialquilo(C1-6), aminoalquilo(C1-6),

15 alquil(C1-6)aminoalquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]aminoalquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino,

20 alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

R<sup>1</sup> es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar

25 opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6) e hidroxialquilo(C1-6).

R<sup>1</sup> es piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2

30 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilmetilo y 2-hidroxietilo.

R<sup>1</sup> es 4-metilpiperazinilo.

R<sup>2</sup> es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C1-6).

R<sup>2</sup> es trifluorometilo o alquilo(C1-6).

R<sup>2</sup> es trifluorometilo o metilo.

R<sup>2</sup> es metilo.

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo(C1-6);

5 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno.

R<sup>3</sup> es hidrógeno o cloro.

R<sup>3</sup> es cloro.

R<sup>3</sup> es hidrógeno.

10 R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C3-6), y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

15 R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C3-5), y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

20 R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

25 R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6) y alcoxi(C1-6).

5 R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, etilo y metoxi.

R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con metilo y metoxi.

R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con metilo.

R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo.

10 R<sup>4</sup> es ciclopropilo.

Compuestos nuevos específicos de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de amida de la Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:-

(a) m es 1;

15 R<sup>1</sup> es heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterociclioxi, heterociclilo-alcoxi(C1-6) o heterocicliamino,

20 y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6),  
25 hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o

un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino;

5 R<sup>2</sup> es trifluorometilo o metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o cloro; y

R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C3-6), y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

10

(b) m es 1;

R<sup>1</sup> es heterociclilo o heterociclilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquilo(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxilo, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquilo(C1-6)]carbamoilo, alcanóilo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxilo-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

15

20

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino;

25

R<sup>2</sup> es metilo;

30

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino.

5 (c) m es 1;

R<sup>1</sup> es heterociclilo o heterociclioxi,

y en donde cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, 10  
alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6) e hidroxilo-alquilo(C1-6);

R<sup>2</sup> es metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo(C1-6), 15  
alqueno(C2-6), alquino(C2-6) y alcoxi(C1-6).

(d) m es 1;

R<sup>1</sup> es morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyentes R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 20  
ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6) e hidroxilo-alquilo(C1-6).

R<sup>2</sup> es metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

25 R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo.

(e) m es 1;

R<sup>1</sup> es piperidinilo, piperidiniloxi, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo, y en donde cualquier grupo en un sustituyentes R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilmetilo y 2-hidroxietilo;

R<sup>2</sup> es metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo.

(f) m es 1;

R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoílo(C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, hidroxilo-alcoxi(C2-6), amino-alcoxi(C2-6), ciano-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), alcoxi(C1-6)-alcoxi(C2-6), di[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alcoxi(C1-6), heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxi(C1-6),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(3-6C)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, alcanoílo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprende un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, oxo alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6),

alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi,

5 y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo o metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroximetilo, etilo y metoxi.

(g) m es 1;

15 R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxialqueno(C2-6), alqueno(C2-6), alqueno(C2-6), alcanoílo(C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, amino-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), di[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoil-alquilo(C1-6), heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo, heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxi(C1-6),

20 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6),

25

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxialquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino,

30

alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo,  
heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterociclioxi.

R<sup>2</sup> es metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

5 R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, etilo y metoxi.

(h) m es 1;

10 R<sup>1</sup> es fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino- 2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, 15 dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo., carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, heteroarilometilo, heteroariloetilo, heterocicliil, heterociclioxi, heterocicliimetoxi y 2-heterociclietoxi,

20 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 25 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N-etil-N-metilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 30 metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietil y 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxilo, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, heteroarilometilo, heteroariloetilo, heterociclilo y heterocicliloxi.

R<sup>2</sup> es metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y puede estar opcionalmente sustituido con metilo y metoxi.

(i) m es 1;

R<sup>1</sup> es fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi, 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino- 2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo., carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, piperidinilometilo, piperidiniloetilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi, pirrolodilooxi, morfoliniloetoxi, pirrolidiniloetoxi, piperidiniloetoxi, azetidilooxi,

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi,

acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, 5 N-propilocarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N-etil-N-metilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietil y 10 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo, y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más 15 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxil, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 20 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, piperidinilometilo, piperidiniletilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, piperidiniloxi y pirrolodiniloxi

R<sup>2</sup> es metilo;

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y puede estar opcionalmente sustituido con metilo y metoxi.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son, por ejemplo:-

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

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

- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3 (4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-3-[6-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
- 5 N-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,
- N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-il)quinazolin-3 (4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilo-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-4-trifluorometil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[terc-butilacetil]piperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

- N-ciclopropil-4-metil-3-[G-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,
- 5 N-ciclopentil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[6-[4-(2-amino-2-oxoetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 20 ácido [4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acético;
- N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

- N-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- 5 N-ciclopropil-3-[6-(2-idroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfolin-4-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-(4-idroxi piperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[6-(3-idroxi azetidina-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metilciclopropilo)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 3-[6-[4-(cianometil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
- 3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 5 3-[6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(6-iodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- 10 3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropilo)benzamida;
- N-ciclobutil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilopiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 25 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 5 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piperazin-1-il}quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-[7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

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

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

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

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

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

3-[6-(2-azetidín-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida; 5-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 5 N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[3(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[3(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-[6-[[3(3R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[3(3R)-1-isopropilopirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 3-[6-[2-(acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 3-[6-[2-(terc-butilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

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

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

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

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

15 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoksi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

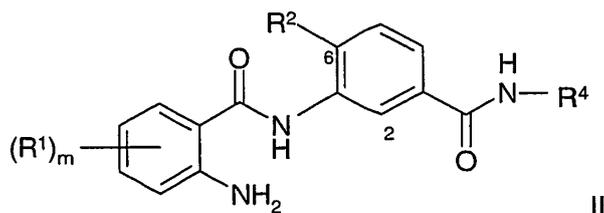
5 N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3-furilometil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida; y

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

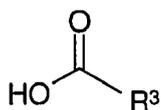
o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Procedimientos adecuados se ilustran, por ejemplo, en el documento de patente internacional WO 00/55153. Tales procedimientos, cuando se usan para preparar un compuesto nuevo de Fórmula I se  
 15 proporcionan como una característica adicional de la invención y se ilustran mediante las siguientes variantes representativas del procedimiento en que, a menos que se indique de otro modo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen alguno de los significados definidos anteriormente. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos convencionales de química orgánica. La preparación de dichos  
 20 materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes del proceso representativas y en los ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

(a) Un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,  
 25 puede prepararse haciendo reaccionar una N-fenil-2-aminobenzamida de Fórmula II



con un ácido carboxílico de Fórmula III, o uno de sus derivados reactivos,



III

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

(i) eliminar cualquier grupo protector; y

5 (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico de la fórmula III es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol tal como pentafluorofenol, con un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo o con un alcohol tal como N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida. Un derivado reactivo preferido de un ácido carboxílico de Fórmula III es, por ejemplo, un éster del orto ácido del ácido carboxílico correspondiente de Fórmula III, por ejemplo un trialquil éster tal como un trimetil o trietil éster. Para un ácido carboxílico de la Fórmula III en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, un éster de orto ácido adecuado es ortoformato de trietilo y para un ácido carboxílico de la Fórmula III en donde R<sup>3</sup> es metilo, un éster de orto ácido adecuado es ortoacetato de trietilo.

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

La reacción también se puede realizar convenientemente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, cítrico o maleico.

La reacción también se realiza preferiblemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, sulfóxido de dimetilo o acetona y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 150°C, convenientemente a o cerca de 75°C.

Los grupos protectores pueden elegirse en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto según sea apropiado para la protección del grupo en cuestión y pueden introducirse por métodos convencionales. Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o como es conocido por el químico especialista, según sea apropiado para la retirada del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos de manera que se efectúe la retirada del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en cualquier lugar de la molécula.

A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores en aras de la conveniencia, en los que "inferior", como, por ejemplo, en alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica preferiblemente tiene 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. De manera similar, cuando se proporcionen a continuación ejemplos específicos de métodos para la retirada de grupos protectores, éstos no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y de métodos de desprotección no mencionados específicamente está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o arilalifático que forma un éster o de un silanol que forma un éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo y terc-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior alifático-alquilo inferior (por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcoxi(inferior)-carboniloxi-alquilo(inferior) (por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo-alquilo(inferior) (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos

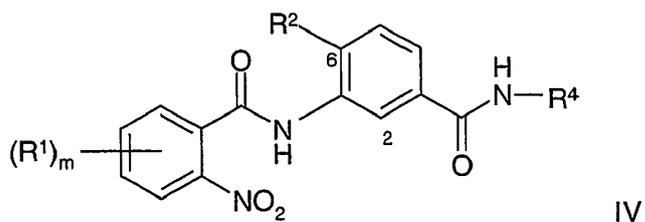
tri(alquil inferior)silil-alquilo(inferior) (por ejemplo, trimetilsililetilo) y grupos alquenoilo(C2-6) (por ejemplo, alilo y viniletilo). Métodos particularmente apropiados para la retirada de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, ruptura catalizada por ácidos, bases, metales o hidrólisis catalizada enzimáticamente.

- 5 Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo, *tert*-butilo), grupos alquenoilo inferior (por ejemplo, alilo); grupos alcanóilo inferior (por ejemplo, acetilo); grupos alcoxi(inferior)-carbonilo (por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo); grupos alquenoilo(inferior)-carbonilo (por ejemplo, aliloxicarbonilo); grupos aril(alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo benzoiloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo); grupos trialquilsililo inferior (por ejemplo, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo) y grupos aril-alquilo(inferior) (por ejemplo, bencilo).

- Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos aralquilo (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, p-metoxibencilo, nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo); grupos di-p-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxi(inferior)-carbonilo (por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo); alquenoilo(inferior)-carbonilo (por ejemplo, aliloxicarbonilo); grupos aril(alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo); grupos trialquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo); alquilideno (por ejemplo metilideno); grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

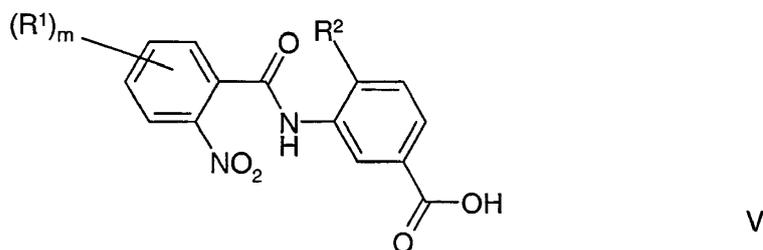
Los métodos apropiados para la retirada de grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimas para grupos tales como p-nitrobenciloxicarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotolíticamente para grupos tales como o-nitrobenciloxicarbonilo.

- 25 Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, de Jerry March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para una guía general de las condiciones de reacción y reactivos. Se remite al lector a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición de Green et al., publicado por John Wiley & Sons para una guía general de grupos protectores.
- 30 La N-fenil-2-aminobenzamida de la Fórmula II puede prepararse mediante reducción del compuesto nitro correspondiente de la Fórmula IV

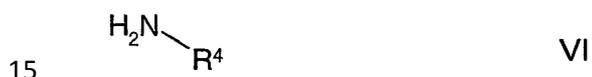


Las condiciones típicas de reacción incluyen el uso de formato de amonio o gas hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador metálico tal como paladio-sobre-carbono. Alternativamente, se puede realizar una reducción de un metal que se disuelve, por ejemplo usando hierro en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o acético. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente orgánico (preferiblemente un disolvente prótico polar) y preferiblemente con calentamiento, por ejemplo a aproximadamente 60°C. Cualquier grupo funcional se protege y desprotege si es necesario.

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



con una amina de la Fórmula VI,

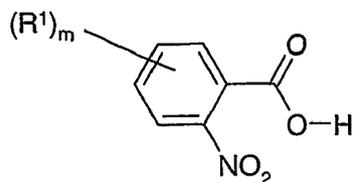


en condiciones estándar de formación de enlaces amida, en donde los grupos variables son como se han definido anteriormente y en donde se protege cualquier grupo funcional si es necesario.

Las condiciones típicas incluyen activar el grupo carboxi del compuesto de Fórmula V, por ejemplo mediante tratamiento con un reactivo halo (por ejemplo cloruro de oxalilo), para formar un haluro de acilo en un disolvente orgánico a temperatura ambiente y a continuación haciendo reaccionar el compuesto activado con la amina de Fórmula VI. Cualquier grupo funcional se protege y desprotege si es necesario. Se usa convenientemente un reactivo de acoplamiento de carbodiimida en presencia de un disolvente orgánico (preferiblemente un disolvente orgánico polar anhidro) a

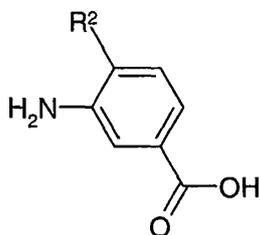
temperatura no extrema, por ejemplo en la región de -10 a 40°C, típicamente a temperatura ambiente de aproximadamente 20°C.

Un ácido de la Fórmula V se puede preparar mediante la reacción de un ácido benzoico de Fórmula VII, o un derivado activado del mismo como se ha definido anteriormente,



VII

con una anilina de Fórmula VIII



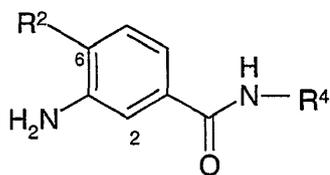
VIII

en donde los grupos variables son como se definen anteriormente y en donde el grupo carboxi está protegido si es necesario, y:

(i) eliminar cualquier grupo protector;

en condiciones de formación de enlace de amida como se ha definido anteriormente.

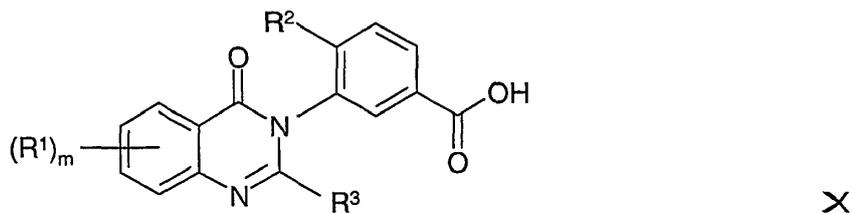
El nitrobenzenceno de Fórmula IV también se puede preparar mediante la reacción de un ácido benzoico de Fórmula VII, o un derivado activado del mismo como se ha definido anteriormente, con una anilina de Fórmula IX



IX

en condiciones de formación de enlace de amida como se ha definido anteriormente;

(b) Un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede preparar haciendo reaccionar un ácido carboxílico de la Fórmula X o un derivado activado del mismo como se ha definido anteriormente,



con una amina de la Fórmula VI,



5 en condiciones de formación de enlace de amida como se ha definido anteriormente, en donde los grupos variables son como se han definido anteriormente y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y:

(i) eliminar cualquier grupo protector; y

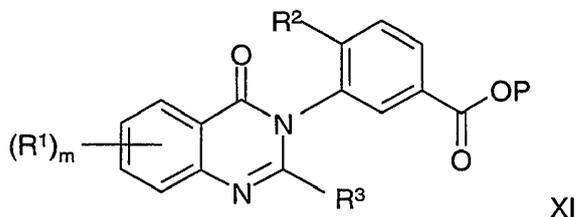
(ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10 La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base adecuada como se ha definido anteriormente. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, sulfóxido de dimetilo o acetona, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo,  
15 -78 a 150°C, convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Se usa típicamente un reactivo de acoplamiento de carbodiimida en presencia de un disolvente orgánico (preferiblemente un disolvente orgánico polar anhidro) a temperatura no extrema, por ejemplo en la región de -10 a 40°C, típicamente a temperatura ambiente de aproximadamente 20°C. Otras condiciones típicas incluyen  
20 activar el grupo carboxi del compuesto de Fórmula X, por ejemplo mediante tratamiento con un reactivo halo (por ejemplo cloruro de oxalilo o tionilo), para formar un haluro de acilo en un disolvente orgánico a temperatura ambiente y a continuación haciendo reaccionar el compuesto activado con la amina de Fórmula VI.

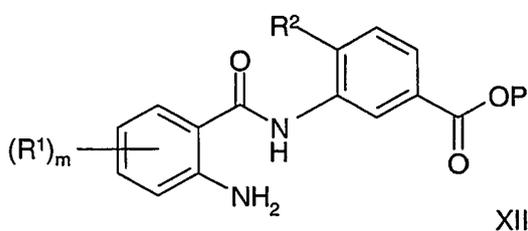
Un ácido carboxílico de la Fórmula X se puede preparar mediante desprotección en  
25 condiciones estándar como se han definido anteriormente de los compuestos carboxi protegidos de la Fórmula XI correspondientes, en donde P es un grupo protector carboxi (tal como un éster), como se ha definido anteriormente. Típicamente, esta

transformación se alcanza usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio o metóxido de sodio en un medio alcohólico, tal como metanol en la región de 40 - 65°C para proporcionar la sal carboxilato. El ácido carboxílico X deseado se recupera mediante adición de un ácido acuoso, típicamente ácido clorhídrico diluido.



5

El compuesto carboxi protegido de la Fórmula XI se puede preparar haciendo reaccionar una N-fenil-2-aminobenzamida de la Fórmula XII



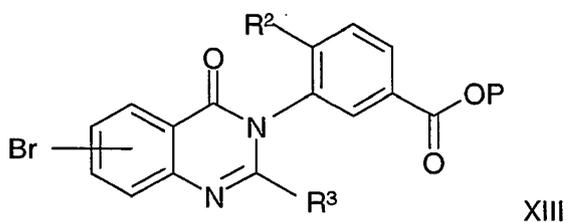
con un ácido carboxílico de Fórmula III, o uno de sus derivados reactivos,



10

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

El compuesto carboxi protegido de la Fórmula XI también se puede preparar haciendo reaccionar un bromuro de arilo de la Fórmula XIII

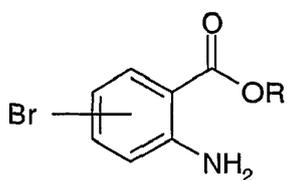


15

con una (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-amina en condiciones estándar de formación de aminación, en donde los grupos variables son como se han definido anteriormente y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario.

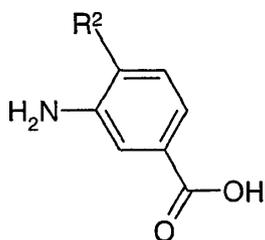
Las condiciones típicas incluyen el uso de un precursor catalizador de metal de transición adecuado, tal como Acetato de Paladio en presencia de un ligando fosfina bidentado quelante, tal como BINAP con una base inorgánica tal como carbonato de cesio. Convenientemente, los disolventes aromáticos tales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

El Bromuro de Arilo de la Fórmula XIII se puede preparar haciendo reaccionar un derivado de ácido antranílico sustituido comercialmente disponible de la Fórmula XIV en donde R es hidrógeno o alquilo(C1-6),



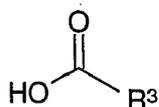
XIV

con una anilina de Fórmula VIII



VIII

y haciendo reaccionar el compuesto resultante con un ácido carboxílico de la Fórmula IX, o un derivado reactivo del mismo,



IX

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

(i) eliminar cualquier grupo protector; y

(ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico de la fórmula IX es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del

ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol tal como pentafluorofenol, con un éster tal como

- 5 trifluoroacetato de pentafluorofenilo o con un alcohol tal como N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida.
- 10 Un derivado reactivo preferido de un ácido carboxílico de Fórmula IX es, por ejemplo, un éster del orto ácido del ácido carboxílico correspondiente de Fórmula IX, por ejemplo un trialquil éster tal como un trimetil o trietil éster. Para un ácido carboxílico de la Fórmula IX en donde  $R^3$  es hidrógeno, un éster de orto ácido adecuado es ortoformato de trietilo y para un ácido carboxílico de la Fórmula IX en donde  $R^3$  es
- 15 metilo, un éster de orto ácido adecuado es ortoacetato de trietilo.

La reacción requiere un catalizador ácido tal como sulfúrico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, acético y trifluoroacético.

La reacción también se realiza preferiblemente en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, etanol, n-butanol, 2-metil-butan-2-ol (*alcohol terc-amílico*), ciclohexanol,

20 acetato de n-butilo, propionitrilo, 4-metil-2-pentanona (MIBK), N-metilpirrolidinona, ácido acético, anisol y tolueno a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 78 a 120°C, convenientemente a o cerca de 100°C.

- (c) Un compuesto de la Fórmula I en donde un sustituyente sobre  $R^1$  o  $R^4$  es alcoxi(C1-6) o alcoxi(C1-6) sustituido, alquil(C1-6)amino o di-[alquil(C1-6)]amino se puede preparar mediante la alquilación, convenientemente en
- 25 presencia de una base adecuada como se ha definido anteriormente, de un compuesto de la Fórmula I en donde un sustituyente sobre  $R^1$  o  $R^4$  es hidroxilo o amino según sea apropiado.

- La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente o diluyente
- 30 inerte, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el
- 35 intervalo, por ejemplo, 10 a 150°C, preferiblemente en el intervalo 20 a 80°C.

Un agente alquilante adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en la técnica para la alquilación de hidroxilo a alcoxi o alcoxi sustituido o para la alquilación de amino a alquilamino o alquilamino sustituido, por ejemplo, un haluro de alquilo o haluro de alquilo sustituido, por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo(1-6C) o un  
5 cloruro, bromuro o yoduro de alquilo(1-6C) sustituido, en presencia de una base adecuada tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en un disolvente o diluyente inerte adecuado tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, 10 a 140°C, convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente.

10 (d) Un compuesto de la Fórmula I en donde un sustituyente sobre R<sup>1</sup> o R<sup>4</sup> es amino, alquil(C1-6)amino o di-[alquil(C1-6)]amino y se puede preparar mediante la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada como se ha definido anteriormente, de un compuesto de la Fórmula I en donde un sustituyente sobre R<sup>1</sup> o R<sup>4</sup> es un grupo saliente adecuado con una mina  
15 apropiada.

Un grupo saliente adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno tal como fluoro, cloro o bromo, un grupo alcanosulfonilo(C1-6) tal como metanosulfonilo o un grupo arilosulfonilo tal como 4-toluenosulfonilo.

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

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

25

#### Ensayos Biológicos

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

30 **Ensayo enzimático in vitro**

Se evaluó la capacidad de los compuestos de ensayos para inhibir la enzima quinasa p38. Se determinó la actividad del compuesto de ensayo de cada una de las isoformas de la enzima p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ .

Se aisló MKK6 recombinante humana (Número de Entrada GenBank, G1209672) del clon Image 45578 [Genomics, 1996, 33, 151] y se utilizó para producir la proteína en forma de una proteína de fusión GST en un vector pGEX usando procedimientos análogos a los descritos por J. Han et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891. Se aislaron p38 $\alpha$  (Número de Acceso GenBank, G529039) y p38 $\beta$  (Número de Acceso GenBank, G1469305) mediante amplificación PCR de ADNc de linfoblastoides humanos (Número de Acceso GenBank, GM1416) y ADNc de cerebro fetal humano [sintetizado de ARNm (Clontech, no. catálogo 6525-1) usando un kit de síntesis de ADNc Gibco superscript] usando respectivamente oligonucleótido designados para los extremos 5' y 3' de los genes humanos p38 $\alpha$  y p38 $\beta$  usando procedimientos análogos a los descritos por J.Han et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1265, 224-227 e Y. Jiang et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 17920-17926.

Ambas isoformas de proteína p38 se expresaron en E.coli en los vectores PET. Las isoformas humanas recombinantes p38 $\alpha$  y p38 $\beta$  se produjeron como proteínas 5' c-myc, marcada con 6His. Tanto MKK6 como las proteínas p38 se purificaron usando protocolos estándar: la GST MKK6 se purificó usando una columna glutatión sefarosa y las proteínas p38 se purificaron usando columnas de quelato de níquel.

Las enzimas p38 se activaron antes de su uso mediante incubación con MKK6 durante 3 horas a 30°C. Las MKK6 expresadas en E.coli inactivadas retenían suficiente actividad para activas completamente ambas isoformas de p38. Para p38 $\alpha$ , el incubado de activación comprendía p38 $\alpha$  (50 $\mu$ l de 10mg/ml), MKK6 (5 $\mu$ l de 12mg/ml), 'Tampón Quinasa' [550 $\mu$ l; tampón pH 7,4 que comprende Tris HCl (50mM), EGTA (0,1mM), ortovanadato de sodio (0,1mM) y  $\beta$ -mercaptoetanol (0,1%)], Mg [75 $\mu$ l de 100mM Mg(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] y ATP (75 $\mu$ l de 1mM). El incubado de activación para p38 $\beta$  era similar al anterior excepto que contiene enzima p38 $\beta$  (82 $\mu$ l a 3,05mg/ml) y 518 $\mu$ l de "Tampón Quinasa". Los incubados de activación p38 $\alpha$  y p38 $\beta$  se usaron bien frescos o en alícuotas y almacenados a -80°C.

El compuesto de ensayo se solubilizó en DMSO (10mM) y se realizaron diluciones en serie 1:3 en DMSO en placas de polipropileno (Costar 3365). Las diluciones de compuesto se diluyeron a continuación 1:10 en "Tampón Quinasa" y se transfirieron 10 $\mu$ l a una placa de ensayo de microtitulación (Costar 3596). Los pocillos de control

contenían 10µl (dilución 1:10 en tampón quinasa) de DMSO. 'Mezcla de Ensayo Quinasa' [30µl; que comprende Proteína Básica de Mielina (Sigma M-1891; A continuación se añadieron 0,5ml de una disolución de 6,66mg/ml en "Tampón Quinasa"), enzima p38α activada (3,8µl) y 'Tampón Quinasa' (2,55ml)]. Los pocillos de control en cada placa o bien contenían la anterior "Mezcla de Ensayo Quinasa" (replicados n=6) o contenían la "Mezcla de Ensayo Quinasa" en la que la enzima p38 activada estaba reemplazada por tampón Quinasa (replicados n=6). A continuación se añadió a los pocillos 'ATP marcado' [10µl; que comprende 50µM ATP, 5µCi <sup>33</sup>P ATP (Amersham International no. cat. AH9968) y 50mM Mg(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Para p38β, se incluyeron en la "Mezcla de Ensayo Quinasa" 23µl de enzima p38β activada y "Tampón Quinasa" (2,53 ml). La concentración final del compuesto de ensayo era 2,4µM-0,001µM (replicados n=2). Las placas de microtitulación se incubaron a temperatura ambiente (con agitación suave) durante 60 minutos y la reacción se paró por adición de ácido tricloroacético al 20%(TCA) (50µl). La proteína precipitada se capturó en placas de filtro (PerkinElmer 6005174) usando un recolector Packard Filtermate (lavado con TCA al 2%) que se secó a continuación toda la noche y se añadieron a cada pocillo 25µl de MICROSCINT O (Packard 06013611). Las placas se contaron en un contador de centelleo Top Count. Se generaron las curvas de respuesta-dosis usando un paquete informático de análisis de datos interno y un paquete informático de ajuste de curvas Origin.

### **Ensayos in vitro basados en células**

#### **(i) PBMC**

Se evaluó la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la producción de TNFα usando células mononucleares de sangre humana periférica que sintetizan y secretan TNFα cuando se estimulan con lipopolisacárido (LPS).

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron de sangre humana heparinizada (10 unidades/ml de heparina) mediante centrifugación por densidad (Lymphoprep™; Nycomed). Las células mononucleares se resuspendieron en "Medio de Cultivo" [medio RPMI 1640 (Sigma R0883) que contiene 50 unidades/ml de penicilina, 50µg/ml de estreptomina y glutamina 2mM] suplementado con suero AB humano inactivado con calor al 1% (Sigma H-1513)]. Los compuestos se solubilizaron en DMSO a una concentración de 20mM, diluido 1:100 en "medio de cultivo" y se realizaron diluciones en serie en el "Medio de Cultivo" que contienen DMSO al 1%. Las PBMC (2,2x10<sup>5</sup> células en 160µl en medio de cultivo) se incubaron con 20µl de concentraciones variables del compuesto de ensayo (cultivos duplicados)

o 20µl de medio de cultivo que contiene DMSO al 1% (pocillos de control) durante 30 minutos a 37°C en una incubadora humidificada (5%CO<sub>2</sub>/95% aire) (Coming 3595 ; placas de cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos). A las células apropiadas se añadieron 20µl de lipopolisacárido [LPS E.Coli 0111:B4 (Sigma L-4130), concentración final 0,1µg/ml] solubilizado en "Medio de Cultivo". Se añadieron 20µl de Medio de Cultivo a los pocillos de control en "medio solo". Se incluyeron seis controles "LPS solo" y seis "medio solo" en cada placa de 96 pocillos.

El compuesto del ensayo se ensayó con relación a la actividad inhibidora de TNFα sobre un intervalo de dosis de concentración final de 20µM-0,0001µM. Cada ensayo incluía un inhibidor TNFα conocido, es decir, el inhibidor p38 MAPK, SB203580 (Lee, J.C., et al (1994) Nature 372 p739-746). Las placas se incubaron durante 24 horas a 37°C (incubadora humidificada) después de lo cual se eliminaron 100µl del sobrenadante de cada pocillo y se almacenó a -80°C (placas de fondo redondo de 96 pocillos; Corning 3799). Se determinaron los niveles de TNFα en cada muestra usando un ELISA TNF humano (usando anticuerpos en pareja R&D Systems MAB610 y BAF210).

(LPS solo – medio solo) – (concentración de ensayo – medio solo)

$$\% \text{ inhibición} = \frac{\text{(LPS solo – medio solo) – (concentración de ensayo – medio solo)}}{\text{(LPS solo – medio solo)}}$$

## 20 (ii) Sangre Humana Completa

También se evaluó la capacidad de compuesto de ensayo para inhibir la producción de TNFα en un ensayo de sangre humana completa. La sangre humana completa secreta TNFα cuando se estimula con LPS.

Se obtuvo sangre humana heparinizada (10 unidades/ml) de voluntarios. Se añadieron 160µl de sangre completa a placas de fondo redondo de 96 pocillos (Coming 3799). Los compuestos se solubilizaron en DMSO a una concentración de 10mM, se diluyeron 1:100 en "medio de cultivo" [medio RPMI 1640 (Sigma) que contiene 50 unidades/ml de penicilina, 50µg/ml de estreptomina y glutamina 2mM] y se realizaron subsecuentemente diluciones en serie en un medio de cultivo que contiene DMSO al 1%. Se añadieron 20µl de cada concentración de ensayo a los pocillos apropiados (cultivos triplicados)(intervalo de dosis de concentración final de 10µM-0,0001µM). Se añadieron a los pocillos de control 20µl de medio de cultivo RPMI que contiene DMSO al 1%.

Se incubaron las placas durante 30 minutos a 37°C (incubadora humidificada), antes de la adición de 20µl de LPS (concentración final 10µg/ml). Se añadió medio de cultivo a los pocillos de control. Se incluyeron seis controles "LPS solo" y seis "medio solo" en cada placa. Se incluyó en cada ensayo un inhibidor de síntesis/secreción de TNFα.

- 5 Las placas se incubaron durante 6 horas a 37°C (incubadora humidificada). Las placas se centrifugaron (2000 rpm durante 10 minutos) y se eliminaron 80µl de plasma y se almacenaron a -80°C (placas Corning 3799). Se midieron los niveles de TNFα mediante ELISA usando anticuerpos emparejados de R&D Systems (nos. de catálogo MAB610 y BAF210).

#### 10 **Evaluación *in vivo***

- Se evaluó la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la síntesis de TNFα *in vivo* en un modelo de exposición de lipopolisacárido (LPS) de rata. Brevemente, el compuesto se dosificó oralmente (100-0,3mg/kg en DMSO al 20% (Sigma D-2650) / PEG 400 al 60% (Fisher Scientific P/3676/08) / agua desionizada estéril al 20%;
- 15 5 animales por grupo) a ratas hembras Wistar Alderley Park (AP) (80-100g) en momentos apropiados antes de la exposición con LPS. Los animales de control (10 por grupo) se dosificaron solo con el vehículo. LPS (LPS E.Coli 0111:B4 ; Sigma L-4130) se administró de forma intravenosa (30µg en 0,2 ml de disolución salina fisiológica estéril (Phoenix Pharma Ltd). Un grupo de control se expuso con 0,2 ml de
- 20 disolución salina fisiológica estéril. La sangre se obtuvo 60 minutos después de que se anestesiaron los animales y el suero se aisló después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente (microtubos 1ml de separador de suero Sarstedt, ref 41.1500.005) y centrifugación. Las muestras de suero se almacenaron a -80°C antes de la determinación del contenido de TNFα mediante ELISA (kit TNFα Quantikine de
- 25 rata R&D Systems, no. de catálogo SRTA00). El % de inhibición de TNFα se calculó como

$$100 - [ (\text{compound treated} - \text{saline control}) / \text{LPS control} - \text{saline control} ] \times 100$$

#### **Ensayo como agente antiartrítico**

- El compuesto se ensayó con relación a la actividad en un modelo de artritis inducido
- 30 en una pared de célula streptococcal de rata (SCW) [para más información véase Carlson, R.P. y Jacobsen, P.B. (1999) Comparison of adjuvant and streptococcal cell-wall-induced arthritis in the rat. In *In Vivo Models of Inflammation*, eds Morgan, D.W. y Marshall, L.A., Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland].

- Brevemente, se sensibilizaron ratas hembras Lewis (160-180g) mediante inyección intra-articular de 5µg de pared celular streptococcal (Lee Labs, PG-PS 100P) en 20µl de disolución salina fisiológica estéril en el tobillo izquierdo. Se evaluó la capacidad de respuesta 3 días después y se aleatorizaron los animales. Se indujo la artritis 21 días después de la sensibilización (designado día 0) mediante inyección intravenosa de 100µg scw (en 500µl de disolución salina fisiológica estéri). El compuesto se dosificó oralmente (50-1 mg/kg una vez al día) (4 ml/kg) bien antes (día-1) o después del comienzo de la enfermedad (día+1) (10 animales por grupo de ensayo ; vehículo HPMC al 0,5% (p/v) y polisorbato 80 al 0,1%(p/v)). Los animales de control (n=10) recibieron el vehículo solo. Los animales de control "No inducidos" que fueron dosificados con el vehículo también se incluyeron (5 animales por grupo). Los animales se pesaron diariamente desde el día-1 y se midieron los diámetros de los tobillos con calibres Vernier diariamente desde el día-1. Al final del día 6, se separaron las patas traseras y se fijaron en formalina al 10% para la evaluación histológica.
- 15 A pesar de que las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con un cambio estructural como se esperaba, en general un compuesto de la Fórmula a proporciona más del 50% de inhibición de p38α y/o p38β a concentraciones inferiores a 1µM. No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable a la dosis efectiva para los compuestos ensayados de la presente invención.
- 20 La tabla siguiente muestra valores de IC50 para una selección representativa de compuestos de acuerdo con la invención cuando se prueban en los ensayos anteriores:

Ejemplo	p38α (µM)	Sangre Humana Completa (µM)
Compuesto Comparador A	0,277	3,71
Compuesto Comparador B	0,041	3,85
2	0,023	0,034
6	0,054	0,435
6(a)	0,081	0,351
7	0,008	0,034
16	0,066	0,084

Ejemplo	p38 $\alpha$ ( $\mu$ M)	Sangre Humana Completa ( $\mu$ M)
24	0,019	0,017
25	0,033	0,078

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por citoquinas que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para un uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersibles, jarabes o elixires), para un uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o administración intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, muy conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá en general, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada

y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I de la invención variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la importancia de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios muy conocidos de medicina.

En el uso de un compuesto de Fórmula I para propósitos terapéuticos o profilácticos se administrará en general de manera que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, dada si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará en general una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimidos. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente de 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, para utilizarse en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento.

Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones médicas mediadas por citoquinas.

Un método para tratar enfermedades o afecciones médicas mediadas por citoquinas puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Un método para tratar una enfermedad o afección médica mediada por citoquinas puede comprender administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad de inhibidor de citoquina de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Un método para tratar una enfermedad o afección médica mediada por la producción o efecto de citoquinas puede comprender administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite una cantidad inhibidora de citoquina de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.<sup>1</sup>

- 5 Un método para inhibir la producción o efecto de una citoquina en un animal de sangre caliente que lo necesite puede comprender administrar una cantidad inhibidora de quinasa p38 de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

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

15 Un método para tratar enfermedades o afecciones médicas mediadas por TNF, IL-1, IL-6 o IL-8 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

Un método para tratar enfermedades o afecciones médicas mediadas por TNF puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

Un método para inhibir TNF, IL-1, IL-6 o IL-8 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de TNF,.

Un método para inhibir TNF puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

10 Un método para tratar enfermedades o afecciones médicas mediadas por quinasa p38 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

15 Un método para proporcionar un efecto inhibidor de quinasa p38 puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria de bowel, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, fallo cardiaco congestivo, enfermedad cardiaca isquémica o psoriasis.

25 Un método para tratar artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria de bowel, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, fallo cardiaco congestivo, enfermedad cardiaca isquémica o psoriasis puede comprender administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

30 Se puede usar un compuesto de la Fórmula I en combinación con otros fármacos y terapias usados en el tratamiento de estados patológicos que se beneficiarían de la inhibición de citoquinas, en particular TNF y IL-1.

Por ejemplo, puede usarse un compuesto de la fórmula (I) en combinación con fármacos y terapias usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino,

esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, fracaso congestivo del corazón, enfermedad isquémica del corazón, soriasis y otros estados patológicos mencionados anteriormente en esta solicitud.

Por ejemplo, en virtud de su capacidad para inhibir citoquinas, un compuesto de la fórmula I es valioso en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que se tratan actualmente con un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor de ciclooxigenasa, tal como indometacina, ketorolac, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindaco, tolmetina y piroxicam. La co-administración de un compuesto de la fórmula I de la presente invención con un AINE puede dar por resultado una reducción de la cantidad del último agente necesario para producir un efecto terapéutico. Con ello se reduce la posibilidad de efectos secundarios adversos del AINE tales como efectos gastrointestinales. Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunción o mezcla con un agente anti-inflamatorio no esteroideo inhibidor de la ciclooxigenasa, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Se puede usar también un compuesto de la Fórmula I en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide en combinación con agentes antiartríticos tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en enfermedades tales como osteoartritis en combinación con esteroides.

Se puede administrar también un compuesto de la Fórmula I en enfermedades degradativas, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, anti-degradativos y/o reparadores tales como Diacerhein, formulaciones de ácido hialurónico tales como Hyalan, Rumalon, Arteparon y sales de clucosamina tales como Anril.

Se puede usar también un compuesto de la Fórmula I en el tratamiento del asma en combinación con agentes antiasmáticos tales como esteroides, broncodilatadores y antagonistas de leucotrieno.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y rinitis alérgica se puede combinar un compuesto de la presente invención con agentes tales como inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tal como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7.) y moléculas

de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel.reg.), inhibidores de COX-1 / COX-2 no selectivos (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib), metotrexato en baja dosis, lefunomida; ciclesonida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la lipoxigenasa (FLAP) tal como zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-*terc*-butilfenilhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un antagonista de receptor para leucotrienos LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., y LTE.sub4. seleccionados del grupo consistente en las fenotiazin-3-onas tales como L-651,392; compuestos de amidino, tales como CGS-25019c; benzoxalaminas, tales como ontazolast; bencencarboximidamidas, tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la fórmula I junto con un inhibidor de la PDE4, que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con antihistamínicos antagonistas del receptor H.sub1. tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, asmetizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un gastroprotector antagonista del receptor H.sub2.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la fórmula I junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de

adrenoceptores  $\alpha$ .sub1. y  $\alpha$ .sub2. tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidroclicloruro de nafazolina, hidroclicloruro de oximetazolina, hidroclicloruro de tetrahidrozolina, hidroclicloruro de xilometazolina, e hidroclicloruro de etilnorepinefrina.

- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la fórmula I junto con agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la fórmula I junto con agonistas de adrenoceptores  $\beta$ .sub1. a  $\beta$ .sub4. tales como  
10 metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantinas, que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato sódico; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la  
15 Fórmula I junto con un compuesto mimético del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-1).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona,  
20 dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMP), es decir, las estromelinas, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa;  
25 especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP- $\delta$ -8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10), estromelina-3 (MMP-11) y MMP-12.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con otros moduladores de la función de receptores de quimioquinas  
30 tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX<sub>3</sub>CR1 para la familia C-X<sub>3</sub>-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la fórmula I junto con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir,  
35 y compuestos antisépticos tales como Valant.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueantes de canales de calcio, agentes disminuidores de los lípidos tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de la Ace, antagonistas del receptor de la angiotensina, e  
5 inhibidores de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la Fórmula I junto con agentes para el SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina and rasagilina, inhibidores de  
10 comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la reabsorción de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la  
15 fórmula I junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de enzimas conversoras de interleucinas (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión, que incluyen antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP cinasas; (viii) inhibidores de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonistas de los receptores  
20 B1 y B2 de quininas quini-B.sub1. y B.sub2. ; (x) agentes antigotosos, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidores de la xantina-oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor del crecimiento transformante (TGF $\beta$ ); (xv) factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de  
25 crecimiento de fibroblasto, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor NK.sub1. y NK.sub3. de taquikinina, seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que  
30 consiste en UT-77 y ZD-0892; (xxi) TNF $\alpha$  inhibidores de enzimas convertidoras (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (xxiii) molécula de quimiotaxina homóloga de receptores expresada en células TH2, (antagonistas CRTH2).

Se puede usar también un compuesto de la Fórmula I en combinación con agentes  
35 para la osteoporosis tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y

agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

Se puede usar también un compuesto de la fórmula I en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos habituales (en adelante AINE) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como Hyalgan y Synvisc, y antagonistas del receptor P2X7.

Se puede usar también un compuesto de la fórmula I en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno urocinasa);

5 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo  
10 inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotélico vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotélico antivascular bevacizumab [Avastin™], compuestos  
20 tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina);

(vi) agentes que causan daño vascular, tales como Combretastatina A4 y  
25 compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/0821

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para  
30 reemplazar genes anormales tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a

la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la energía de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Si se formula como una dosis fija, dichas combinaciones de productos usan un compuesto de la Fórmula I dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente memoria, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Se contempla el uso secuencial cuando una formulación de combinación no es adecuada.

Aunque un compuesto de la fórmula I es principalmente valioso como un agente terapéutico para utilizarse en animales de sangre caliente (incluyendo al ser humano) también es útil siempre que se requiera inhibir los efectos de citoquinas. Así, es útil como estándar farmacológico para utilizarse en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La invención será ilustrada ahora en el Ejemplos siguientes no limitantes, en el que, a menos que se indique lo contrario:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón a no ser que se indique otra cosa;

(ii) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria en vacío y los procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;

(iii) la cromatografía en columna (por el procedimiento ultrarrápido) y la cromatografía líquida de media presión (MPLC) se llevaron a cabo en sílice Kieselgel de Merck (Art. 9385) o en sílice de fase reversa de Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) obtenida de E. Merck, Darmstadt, Alemania o la cromatografía

líquida de alta presión (HPLC) se llevó a cabo en sílice de fase reversa C18, por ejemplo en una columna Dynamax C-18 60Å preparativa de fase reversa;

(iv) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustrar y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;

5 (v) la estructura de un compuesto de la Fórmula I de la invención se confirmó mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y técnicas espectrales de masas; los datos espectrales de masa por bombardeo con átomos rápidos (FAB) se obtuvieron utilizando un espectrómetro Platform y, cuando resulte apropiado, se recogieron los datos de iones positivos o los datos de iones negativos; Los valores  
10 de los desplazamientos químicos RMN se midieron sobre la escala delta [el espectro de resonancia magnética de protones se determinó usando un espectrómetro Varian Gemini 2000 que operaba con una intensidad de campo de 300MHz o un espectrómetro Bruker AM250 que operaba a una intensidad de campo de 250MHz]; se utilizaron las abreviaturas siguientes: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho;

(vi) los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron utilizando un aparato automático para determinar el punto de fusión Mettler SP62 o un aparato con baño de aceite; y

(vii) se han utilizado las abreviaturas siguientes:

20	DMA	<u>N,N</u> -dimetilacetamida		
	DMF	<u>N,N</u> -dimetilformamida		
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo		
	THF	Tetrahidrofurano		
25	HATU	Hexafluorofosfato	de	O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio

### **Ejemplo 1**

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

Se añadió ortoformato de trietilo (0,549 ml) a una mezcla agitada de 2-amino-*N*-{5-  
30 [(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida

(0,270 g) y ácido acético glacial (0,047 ml) en etanol (5 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) usando inicialmente metanol y a continuación una mezcla 99:1 de metanol y una disolución acuosa de amonio para proporcionar el compuesto del título (0,102 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 432,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

A una disolución agitada de cloruro de 4-metil-3 nitrobenzoílo (20 g) en cloruro de metileno (200 ml) a 0°C se añadió una mezcla de ciclopropilamina (7,62 ml) y trietilamina (28 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó *en vacío* y se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con isohexano y se secó (sulfato de magnesio), para proporcionar el compuesto del título como un sólido sin color (22,9 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,67 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 221,

Una suspensión de *N*-ciclopropil-4-metil-3-nitrobenzamida (22,92 g) y paladio sobre carbono al 10% (2 g) en etanol (500 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido sin color (17,1 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 8,09 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 191,

A) Se añadió 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (5,50 g) a una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico (7,59 g), *N,N*-diisopropiletilamina (12,2 ml) y HATU (14,3 g) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de

NaHCO<sub>3</sub> (1000 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó (sulfato de magnesio) a vacío a 40°C. Así, se obtuvo 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (10,02 g); Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,37 (d, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 396,

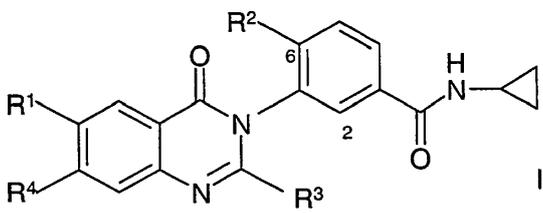
B) Se añadió 1- metilhomopiperazina (1,25 ml) a una disolución agitada de 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (0,6 g) en DMSO (5,0 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla enfriada se vertió en una disolución agitada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se concentraron a presión reducida y el residuo se trituroó con acetato de etilo/isohehexano. El sólido resultante se filtró y se secó en vacío, a 40°C. Así, se obtuvo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitrobenzamida (0,34 g); Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 452,

C) Se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,05 g) a una suspensión agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitrobenzamida (0,304 g) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de 10 bar. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®). Se concentró el filtrado a presión reducida, que proporcionó la 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzamida bruta (0,27 g) que se usó sin otra purificación; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 422,

## Ejemplo 2

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, el material de partida apropiado se hizo reaccionar con ortoformato de trietilo para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 1,

Tabla 1

						
R4	R3	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Procedimiento	Nota	
H	H	4-etilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	a	
H	H	4-isopropilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	b	
H	H	(3S)-3-metilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	c	
H	H	(3R)-3-metilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	d	
H	H	4-(2-hidroxietil) piperazin-1-ilo	Me	Ej 1	e	
H	H	4-( <i>terc</i> -butilcarboxilato) piperazin-1-ilo	Me	Ej 1	F	
H	H	4-( <i>terc</i> -butilcarboxilato) 1,4-diazepan-1-ilo	Me	Ej 1	g	
H	H	4-metilpiperazin-1-ilo	CF <sub>3</sub>	Ej 1	h	
H	H	4-[ <i>terc</i> -butilacetil]piperazin-1-ilo	Me	Ej 1	I	
H	H	(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	J	
H	H	(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-ilo	Me	Ej 1	K	
H	H	4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo (AZ12203370)	Me	Ej 1	L	
F	H	4-metilpiperazin-1-ilo (AZ12263849)	Me	Ej 1	m	
F	H	H (AZ12195830)	Me	Ej 1	n	
MeO	H	H (AZ12280352)	Me	Ej 1	O	
H	H	(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (AZ12264941)	Me	Ej 1	P	

**Notas:**

- 5 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 432,

La 2-amino-*N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-5-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación :-

5 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1, que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar *N*-etilpiperazina con 5-cloro-*N*{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,48 (m, 4H),  
10 2,83 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,91 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 452,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida  
15 para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 422,

b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,99 (d, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 446,

20 La 2-amino-*N*{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzamida usada como un material de partida se preparó como se indica a continuación :-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1, que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar *N*-isopropilpiperazina con 5-cloro-*N*{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN:  
25 (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,99 (d, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,54 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,96  
30 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,90 (s, 1H); Espectro de Masas M+H<sup>+</sup>466,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-

{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 436,

5 c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,28 (t, 1H), 2,64 (t, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 3,64 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 418,

10 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación :-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida se hizo reaccionar (S)-2-metilpiperazina con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-  
15 [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 3,00 (d, 1H), 3,93 (t, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 438,

20 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se *redujo* *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 408,

25 d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,04 (d, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,31 (t, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,81 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 3,66 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 418,

30 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:- Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar (R)-2-metilpiperazina con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-

2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,04 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,98 (d, 1H), 3,92 (t, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 438,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 408,

e) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 448,

La 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar *N*-piperazina etanol con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,50 (m, 6H), 4,46 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,90 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 468,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 438,

f) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 3H), 0,69 (m, 3H), 1,42 (s, 16H), 2,12 (s, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,28 (m, 9H), 3,47 (m, 8H), 7,51 (m, 3H), 7,64 (m, 3H), 7,79 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,42 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 504,

5 El 4-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usado para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo  
10 reaccionar 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida con ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico para proporcionar 5-fluoro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 10,25 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 356,

15 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar piperazin-1-carboxilato de terc-butilo con 5-fluoro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida a 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-  
20 carboxilato de terc-butilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,50 (m, 8H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,93 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 522,

25 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se *redujo* 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,97 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 6,00 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,99 (m, 1H),  
30 7,30 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 9,74 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 494,

g) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub> a 373K) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,82 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,85 (m,

1H), 3,20 (t, 2H), 3,61 (m, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 518,

5 El 4-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo usado para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida se hizo reaccionar 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo con 5-fluoro-*N*-{5-  
10 [(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida a 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,65 (m, 8H), 6,91 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,82 (d, 1H); Espectro de  
15 Masas: M-H<sup>+</sup> 536,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el material de partida  
20 requerido; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,81 (m, 2H), 2,26 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 3,38 (m, 8H), 5,62 (s, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,72 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 508,

h) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56  
25 (m, 3H), 0,85 (m, 2H), 2,37 (s, 4H), 2,61 (m, 6H), 2,78 (m, 1H), 3,35 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,07 (m, 1H); Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 470,

La 2-amino-*N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó como  
30 se indica a continuación:-

A una disolución agitada de ácido 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoico (9,4 g) en cloruro de metileno (80 ml) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (7 ml) gota a gota

seguido de DMF (1 gota). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se resuspendió en cloruro de metileno (80 ml) y se añadió una mezcla de ciclopropilamina (3,3 ml) y diisopropiletilamina (16,7 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió HCl 2N (200 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con HCl 2N (2 x 150 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 100 ml), salmuera (100 ml) y a continuación se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (10,85g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,88 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 275,

Una suspensión de *N*-ciclopropil-3-nitro-4-(trifluorometil)benzamida (22,92 g) y paladio sobre carbono al 10% (2 g) en etanol (500 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido sin color (17,1 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,52 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 8,37 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 245,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar 3-amino-*N*-ciclopropil-4-(trifluorometil)benzamida con ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico para proporcionar *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-fluoro-2-nitrobenzamida; Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 410,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar *N*-metilpiperazina con *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-fluoro-2-nitrobenzamida a *N*-[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,87 (s, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,78 (m, 1H), 10,28 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 491,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-

[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas:  $M+H^+$  462,

5 i) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  518,

10 El (4-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]fenil}piperazin-1-il)acetato de terc-butilo usado para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar piperazin-1-ilacetato de terc-butilo con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar (4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-il)acetato de terc-butilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,66 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 9,93 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  538,

20 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo el (4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]-4-nitrofenil}piperazin-1-il)acetato de terc-butilo para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas:  $M-H^+$  506,

25 j) El producto proporcionó los siguientes datos: Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,04 (d, 3H), 2,13 (m, 9H), 2,85 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  432,

30 La 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida se hizo reaccionar (S)-2-metilpiperazina con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-  
 5 [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 3,00 (d, 1H), 3,93 (t, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 438,

Se añadió 1-iodometano (0,081 ml) a una mezcla agitada de *N*-{5-  
 10 [(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida (0,517 g) y carbonato de potasio (0,686 g) en DMA (1,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y el sólido resultante se filtró y secó a vacío a 40°C. Así se obtuvo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-  
 15 1-il]-2-nitrobenzamida (0,365 g); Espectro de RMN: 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,89 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 452,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del  
 20 Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, *se redujo la N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas M+H<sup>+</sup> 422,

k) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53  
 25 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 2,16 (m, 9H), 2,84 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 432,

La 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3,4-  
 30 dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida se hizo reaccionar (R)-2-metilpiperazina con 5-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-

nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,04 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,98 (d, 1H), 3,92 (t, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 438,

Se añadió 1-iodometano (0,050 ml) a una mezcla agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida (0,32 g) y carbonato de potasio (0,43 g) en DMA (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y el sólido resultante se filtró y secó a vacío a 40°C. Así se obtuvo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida (0,21 g); Espectro de RMN: 0,55 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,89 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 452,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 422,

l) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,62 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 7,51 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 504,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar 1-(metilsulfonil)piperazina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-

nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,64 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,95 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 500,

5 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, *se redujo la* *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 472,

10 m) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,73 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 436,

15 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida con ácido 4,5-difluoro-2-nitrobenzoico a *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4,5-difluoro-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,63 (d, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,42 (m, 2H), 10,31 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 374,

25 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, *se hizo reaccionar* *N*-metilpiperazina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4,5-difluoro-2-nitrobenzamida a *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,73 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,48 (d, 4H), 2,75 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 456,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,61 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,72 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 426,

n) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,62 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 338,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluorobenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

A una disolución agitada de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (2,85 g) y ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (4,21 g) en dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente se añadió una mezcla de HATU (6,86 g) y piridina (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se particionó entre cloruro de metileno y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto acuoso resultante se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua. El sólido precipitado se separó por filtración y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. Los sólidos combinados se trituraron con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido (3,84 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,09 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 358,

Una suspensión de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-fluoro-2-nitrobenzamida (0,49 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,05 g) en etanol (40 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,57 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 6,39 (m,

1H), 6,52 (m, 1H), 6,75 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,79 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 328,

o) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,21 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 350,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-metoxibenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A una disolución agitada de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (1,47 g) y ácido 4-metoxi-2-nitrobenzoico (2,00 g) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió una mezcla de HATU (3,55 g) y piridina (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se particionó entre cloruro de metileno y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto acuoso resultante se extrajo con cloruro de metileno. El sólido precipitado se separó por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido (2,86 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,15 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 370,

Una suspensión de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-metoxi-2-nitrobenzamida (2,00 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,21 g) en etanol (100 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,81 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,19 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,61 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71 (d, 1), 7,76 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,51 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 340,

p) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,37 (d, 9H), 1,97 (m, 2H), 2,14 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,42 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 516,

El (1S,4S)-5-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo usado como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

5 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1, que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar (1S,4S)-(-)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar (1S,4S)-5-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de  
10 terc-butilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,39 (d, 9H), 2,00 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,66 (t, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,38 (d,1H), 9,90 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 536,

15 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1, que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se *redujo* (1S,4S)-5-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,37 (d, 9H), 1,88 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,99  
20 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,76 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 506,

### **Ejemplo 3**

25 **Ácido [4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acético (AZ12189157)**

A una disolución agitada de [4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acetato de terc-butilo (0,28 g) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (3 ml). Después de 72 horas se añadió agua (15 ml) y la disolución se vertió en una columna de intercambio iónico (columna  
30 isolate SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB). La columna se lavó con agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml) y el producto se eluyó con amonio 2N en metanol. Las fracciones que contienen producto se evaporaron a *vacío*, y la trituración con *iso*-hexano/acetato de etilo proporcionó en

compuesto del título (0,21 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,61 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,09 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+462</sup>.

#### **Ejemplo 4**

##### **5 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida (AZ12265665)**

Una disolución de (1S,4S)-5-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0,30 g) y formaldehído acuoso al 38% (0,42 ml) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se añadió bicarbonato de sodio, evaporándose a sequedad. El residuo se particionó entre cloruro de metileno y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con agua y se secó (sulfato de magnesio). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) usando inicialmente cloruro de metileno y a continuación una mezcla 49:1 de metanol y una disolución acuosa de amonio para proporcionar el compuesto del título (0,137 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,57 (d, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 430,

#### **Ejemplo 5**

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

25 A una suspensión agitada de ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoico (0,2 g) y DMF (0,05 ml) en cloruro de metileno (4 ml) a 35°C se añadió cloruro de tionilo (0,019 ml). Se agitó la disolución amarilla resultante a 35°C, durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción para proporcionar un sólido amarillo / naranja. El sólido se agitó en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió ciclopropilamina (0,37 ml), se agitó durante 10 minutos y se concentró. El sólido resultante se particionó entre acetato de etilo (5 ml) y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,5 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml). La fase orgánica se concentró para proporcionar una

espuma amarilla y un sólido blanco. La mezcla se trituró con tolueno (5 mL) y se filtró para eliminar los residuos inorgánicos. La disolución de tolueno se concentró para proporcionar una goma amarilla que se disolvió en cloruro de metileno y se concentró (3 veces) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (171 mg); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 418,

El ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoico usado para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

10 A una disolución agitada de 5-bromo-2-aminobenzoato de metilo (10,0 g) y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (7,90 g) en tolueno (100 ml) a 50°C se añadió ortoformato de trietilo (8,12 ml) y ácido acético glacial (2,50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El subproductos alcohólicos se destilaron usando condiciones de Dean-stark y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por  
15 filtración, se lavó con tolueno (2 x 20 ml) y se secó a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13,1 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 2,16 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,01 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 373,

A una suspensión agitada de 3-(6-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzoato de metilo (15,0 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,2 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,88 g) racémico, acetato de paladio (0,46 g) en tolueno anhidro (150 ml) a temperatura ambiente se añadió *N*-metil piperazina (5,99 ml). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 16 horas. Se eliminaron los sólidos inorgánicos mediante filtración en caliente y se dejó que el filtrado se enfriase a temperatura ambiente con agitación para cristalizar el  
25 producto. La mezcla se agitó durante 16 horas y se aisló el sólido por filtración, se lavó con tolueno (3 x 10 ml) y se secó a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8,44 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>): 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,98 (m, 2H), 8,07 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 393,

30 A una suspensión agitada de 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzoato de metilo (0,5 g) en metanol (5 ml) a 65°C se añadió NaOH 1N (1,6 ml) y se agitó a 65°C durante 30 minutos. La mezcla se acidificó por adición de 1N HCl (1,6 ml) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó durante otros 30 minutos. El sólido resultante se aisló por  
35 filtración, se lavó con agua (2 mL), metanol/agua (1:1,2 mL), metanol (2 x 2 mL) y se

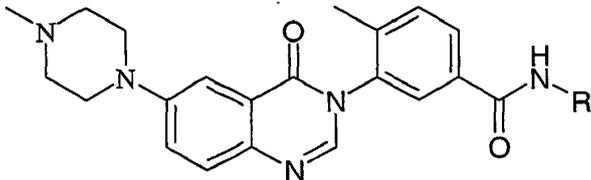
secó a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco roto (0,4 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 2,14 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,25 (m, 8H), 7,57 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,12 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 379,

## 5 Ejemplo 6

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

- Se añadió oxicloruro de fósforo (0,08 ml) a una mezcla de ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoico (0,30 g), ciclobutilamina (0,09 ml) y piridina (5 ml) y el producto resultante se calentó a 120°C durante 5 minutos en un microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con magnetrón 300W). La mezcla se evaporó. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de sílice usando inicialmente cloruro de metileno y después una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0,16 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,68 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 432,
- Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6, se hizo reaccionar ácido 4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoico con la amina apropiada para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 2

**Tabla 2**

		
R	Procedimiento	Nota
1-Metilciclopropilo (AZ12225481)	Ej 5	a

ciclopentilo	Ej 5	b
Ciclopent-3-eno	Ej 5	c

**Notas:**

a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,61 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,65 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 432,

El hidrocloreuro de (1-metilciclopropilo)amina usado como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

Se añadió azida de difenilfosforilo (10,5 ml) a una mezcla agitada de ácido 1-metilciclopropano carboxílico (4,88 g) y trietilamina (6,8 ml) en *terc*-butanol anhidro (100 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 15 minutos. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en éter dietílico y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y se secó (sulfato de magnesio) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (3,61 g); Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,45 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 7,01 (s, 1H).

Se *disolvió* (1-metilciclopropilo)carbamato de *terc*-butilo (3,60 g) en HCl al 10% en metanol (20 ml) y se calentó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó a *vacío* y se *añadió éter dietílico*. La mezcla se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (2,24 g); Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 8,45 (s, 3H).

b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas M+H<sup>+</sup> 446.

c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 2,14 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 4,56 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 444,

**Ejemplo 7*****N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilo-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

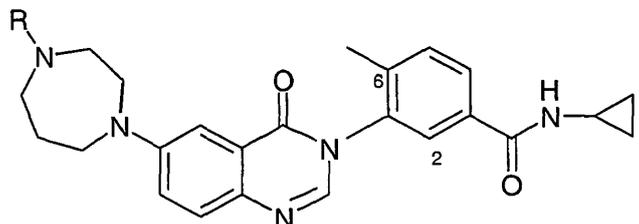
Se añadió 1-iodopropano (0,039 ml) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,150 g) y carbonato de potasio (0,199 g) en DMA (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), el sólido resultante se filtró y se secó (sulfato de magnesio) a vacío a 40°C. Se obtuvo así el compuesto del título (0,098 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 0,80 (t, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 460,

La *N*-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,04 g) se disolvió en HCl al 10% en metanol (20 ml) y se calentó a 40°C durante 90 minutos. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se basificó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se ajustó el pH de la disolución a pH 4-5 con ácido cítrico 1N y la disolución se vertió en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB). La columna se lavó con agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml) y el producto se eluyó con amonio 2N en metanol. Las fracciones que contienen producto se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,75 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,86 (m, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 418,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, se hizo reaccionar la *N*-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida con el haluro de alquilo apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 3,

Tabla 3

		
R	Procedimiento	Nota
Etilo (AZ12188893)	Ej 6	a
2-Amino-2-oxoetilo (AZ12188901)	Ej 6	b
2-Metoxietilo (AZ12188894)	Ej 6	c
Ciclopropilmetilo (AZ12188892)	Ej 6	d

**Notas:**

- 5 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,52 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 0,96 (t, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,40 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 446,
- 10 b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 475,
- 15 c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,84 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,40 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 476

d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,02 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,39 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 472,

5

### Ejemplo 8

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, el material de partida *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida se hizo reaccionar con el agente alquilante apropiado para proporcionar los

10

### Tabla 4

R	Procedimiento	Nota
Etilo (AZ12263563)	Ej 6	a
Isopropilo (AZ12264041)	Ej 6	b
Ciclopropilmetilo (AZ12264627)	Ej 6	c

a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 1,08 (d, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,87 (m, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,43 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 446,

15

b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), 1,09 (d, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,53

(d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,43 (d, 1H);  
Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 460,

c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) -0,01  
 5 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,96 (d, 3H), 2,02  
 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,49 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,00  
 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,79 (m,  
 1H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 472,

### Ejemplo 9

#### 10 ***N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)- il]benzamida**

Se añadió 1-iodopropano (0,039 ml) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-4-metil-3-  
 (4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida (0,145 g) y carbonato de potasio  
 (0,199 g) en DMA (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16  
 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml), el sólido resultante se filtró y  
 15 se secó (sulfato de magnesio) a vacío a 40°C. Se obtuvo así el compuesto del título  
 (0,109 g); Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 0,87 (t, 3H), 1,48  
 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 7,45 (s,  
 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H);  
Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 446,

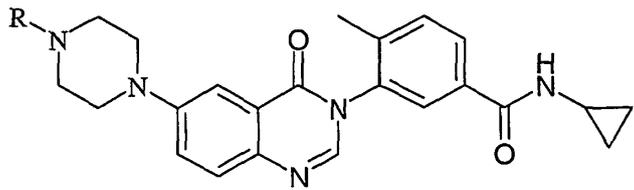
20 La *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida usada  
 como material de partida se preparó como se indica a continuación :

4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-  
 il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se disolvió en HCl al 10% en metanol  
 (20 ml) y se calentó a 40°C durante 90 minutos. El disolvente se evaporó a  
 25 vacío y el residuo se basificó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se  
 ajustó el pH de la disolución a pH 4-5 con ácido cítrico 1N y la disolución se  
 vertió en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de  
 International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB). La  
 columna se lavó con agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml) y el producto se  
 30 eluyó con amonio 2N en metanol. Las fracciones que contienen producto se  
 evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,51 g); Espectro  
 de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,85 (m, 5H), 3,20

(m, 4H), 7,51 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (m, 1H); Espectro de Masas M+H<sup>+</sup> 404.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, la *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida se hizo reaccionar con el haluro de alquilo apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 5

**Tabla 5**

		
R	Procedimiento	Nota
Ciclopropilmetilo (AZ12193780)	Ej 9	a
2-Metoxietilo (AZ12193781)	Ej 9	b
Cianometilo (AZ12226767)	Ej 9	c
Prop-2-in-1-ilo (AZ12226769)	Ej 9	d
2-Fluoroetilo (AZ12257430)	Ej 9	e
2,2-Difluoroetilo (AZ12257434)	Ej 9	F
2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etilo (AZ12257438)	Ej 9	g
2,2,2-Trifluoro-1-metiletilo (AZ12273151)	Ej 9	h
Ciclobutilo (AZ12228643)	Ej 9	I
Acetilo (AZ12228233)		J
(5-Metilisoxazol-3-il)metilo (AZ12251835)	Ej 9	K
1,3-Tiazol-4-ilmetilo (AZ12251834)	Ej 9	L

**Notas:**

- a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  458,
- b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  476,
- c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+Na^+$  465,
- d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,30 (m, 6H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  442,
- e) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,79 (m, 3H), 3,28 (m, 4H), 4,48 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  450,
- f) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,83 (m, 3H), 3,28 (m, 4H), 6,16 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+468}$ .
- g) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,56 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  532,
- h) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,53 (m, 7H), 2,84 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (m, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  500,
- i) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,01 (m, 2H), 0,42 (m, 4H), 0,58 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,15 (d, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54

(s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,33 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+458}$ .

5 j) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4*H*-il)benzamida se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml) y cloruro de acetilo (0,06 ml). Después de agitar durante 2 horas el sólido se recogió por filtración, se lavó con cloruro de metileno (2x) para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,62 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,49 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+446}$ ,

10 k) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,61 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,57 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+499}$ .

15 l) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,61 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,05 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+501}$ ,

### **Ejemplo 10**

#### ***N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12239931)**

20 Se añadió oxiclорuro de fósforo (0,11 ml) a una mezcla de ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*-il)]benzoico (0,30 g), hidrocлoruro de 1-metilciclopropilamina (0,13 g) y piridina (5 ml) y el producto resultante se calentó a 120°C durante 5 minutos en un microondas (Personal Chemistry Emrys Optimizer con  
25 magnetrón 300W). La mezcla se evaporó. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de sílice usando inicialmente cloruro de metileno y después una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título  
30 (0,13 g); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 0,76 (m, 4H), 1,09 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,72 (m, 5H), 3,35 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,78 (m, 2H); Espectro de Masas:  $M+H^{+460}$ ,

El ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoico usado para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación del material de partida se hizo reaccionar la

5 *N*-isopropilpiperazina con ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico para proporcionar 3-[(5-fluoro-2-nitrobenzoil)amino]-4-metilbenzoato de metilo para proporcionar 4-metil-3-[[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoil]amino]benzoato de metilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,99 (d, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,07 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 9,96 (s, 1H);  
10 Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 441,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 1 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo 4-metil-3-[[5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoil]amino]benzoato de metilo a 3-[[2-amino-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4-metilbenzoato de metilo; Espectro

15 de Masas: M+H<sup>+</sup> 411,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 3-[[2-amino-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-4-metilbenzoato de metilo con ortoformato de trietilo para proporcionar 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoato de metilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 1,00 (d, 6H),  
20 2,15 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,05 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 421,

4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoato de metilo (7,56 g) se disolvió en una mezcla de metanol (135 ml) y agua (45 ml). Se añadió NaOH 2N (36 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó a 2-3  
25 usando HCl 2N y el disolvente se evaporó a vacío. El aceite se trituró con una mezcla de acetato de etilo (100 ml) e *isohexano* (100 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó a vacío a 40°C durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título (9,9 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 1,33 (d, 6H), 2,14 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,46 (m, 5H), 3,98 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,18 (t, 1H), 11,56  
30 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 407,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 6 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar ciclobutilamina con ácido 4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzoico para proporcionar *N*-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12239932); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 1,11 (d,

35

6H), 1,75 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,75 (m, 5H), 3,38 (m, 4H), 4,57 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,79 (m, 2H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  460,

### **Ejemplo 11**

#### 5 ***N*-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12240198)**

Se añadió ortoformato de trietilo (0,18 ml) a una mezcla agitada de 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (0,152 g) y ácido acético glacial (0,011 ml) en etanol (30 ml). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 16 horas. A la mezcla se añadió HCl 1N (1 ml) y se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se hizo básica con bicarbonato de sodio y se evaporó, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,098 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  418,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,30 ml) a una mezcla agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil }-4-fluoro-2-nitrobenzamida (0,30 g) y *N*-metilpiperazina (0,28 ml) en DMSO (0,5 ml). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se filtró el sólido resultante, se lavó con agua, éter dietílico y se redisolvió en cloruro de metileno. La fase orgánica se secó (columna de tierra de diatomeas) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,23 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,03 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  438,

Una suspensión de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (0,23 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,04 g) en etanol (30 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a sequedad para

proporcionar el compuesto del título como un vidrio (0,16 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,37 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 408,

## 5 Ejemplo 12

### ***N*-ciclopropil-4-metil-3-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12302462)**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida con ortoformato de trimetilo. Se obtuvo así el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup>418

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

A) Se añadió 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (2,50 g) a una disolución agitada de ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (3,46 g), piridina (2,77 ml) y HATU (6,46 g) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1000 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío a 40°C. Así, se obtuvo 3-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (4,44 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 10,46 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 396,

B) Se añadió *N*-metilpiperazina (2,40 ml) a una disolución agitada de 3-cloro-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitrobenzamida (1,0 g) en DMSO (2,0 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 40 horas. La mezcla enfriada se vertió en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío a 40°C. Así se obtuvo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (0,84 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,83

(m, 1H), 2,94 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+438}$ .

C) Se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,80 g) a una suspensión agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (0,84 g) en metanol (20 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de 10 bar. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®). Se concentró el filtrado a presión reducida, lo que proporcionó 2-amino- *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-(4-piperazin-1-il)benzamida bruta (0,689 g) que se usó sin otra purificación; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,83 (m, 5H), 3,30 (m, 4H), 6,08 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,71 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+408}$ ,

### **Ejemplo 13**

#### **15 *N*-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida (AZ12203363)**

Se añadió ortoformato de trietilo (0,969 ml) a una mezcla agitada de 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-ilbenzamida (0,67 g) y ácido acético glacial (0,05 ml) en etanol (5 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) usando inicialmente metanol y a continuación una mezcla 99:1 de metanol y una disolución acuosa de amonio para proporcionar el compuesto del título (0,172 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,43 (m, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+405}$ .

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-ilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

A) Se añadió morfolina (0,21 ml) a una disolución agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (0,71g) en DMSO (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La

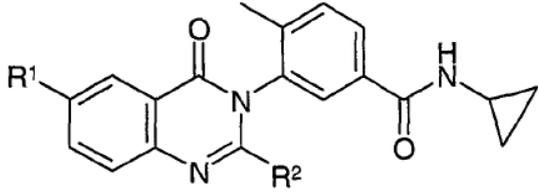
mezcla se vertió en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío a 40°C. Se obtuvo así *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-il-2-nitrobenzamida (0,722 g); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,92 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup>447,

B) Se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,050 g) a una suspensión agitada de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-il-2-nitrobenzamida (0,722 g) en etanol (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de 10 bar. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®). Se concentró el filtrado a presión reducida, lo que proporcionó 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-morfolin-4-ilbenzamida bruta que se usó sin otra purificación; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup>395.

#### 15 **Ejemplo 14**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, el material de partida apropiado se hizo reaccionar con ortoformato de trietilo o ortoacetato de trietilo para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 6

Tabla 6

			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Procedimiento	Nota
6-tiomorfolin-4-ilo (AZ12203364)	H	Ej 13	a
6-(4-hidroxipiperidin-1-ilo) (AZ12203366)	H	Ej 13	b
6-(3-hidroxiacetidin-1-ilo) (AZ12203367)	H	Ej 13	c
6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo] (AZ12219137)	H	Ej 13	d
6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo] (AZ12193783)	Me	Ej 13	e
6-piperidin-1-ilo (AZ12219143)	H	Ej 13	F
6-(4-metilpiperadin-1-ilo) (AZ12219142)	H	Ej 13	g
6-[2-(Dimetilamino)etil]tio (AZ12285025)	H	Ej 13	h
6-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino (AZ12182727)	H	Ej 13	I
6-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilo) (AZ12188891)	Me	Ej 13	J

5 a) *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfin-4-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 421,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-tiomorfolin-4-ilbenzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

10 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar tiomorfolina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-

nitro-5-tiomorfolin-4-ilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,90 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 463,

5 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-tiomorfolin-4-ilbenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 411,

10 b) *N*-ciclopropil-3-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,65 (m, 3H), 4,71 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,42 (m, 1H); Espectro de Masas M+H<sup>+</sup>419,

15 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

20 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar 4-hidroxipiperidina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 4,76 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,90 (s, 1H); Espectro de  
25 Masas: M+Na<sup>+</sup>461,

30 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de  
Masas: M+H<sup>+</sup> 409,

c) *N*-ciclopropil-3-(6-(3-hidroxiazetidín-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)

0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,69 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,43 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 391,

5 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(3-hidroxiazetidín-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

10 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar 3-hidroxiazetidina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 15 4,29 (t, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup>433,

20 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+381</sup>.

25 d) *N*-ciclopropil-3-[6-(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,02 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 2,85 (m, 3H), 3,67 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,40 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+432</sup>.

30 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo

reaccionar cis-2,6 dimetilpiperazina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,03 (d, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 2,79 (m, 3H), 3,94 (d, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 452,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 422,

e) *N*-ciclopropil-3-[6-(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,02 (d, 6H), 2,01 (m, 6H), 2,18 (t, 3H), 2,84 (m, 3H), 3,62 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,39 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+446</sup>.

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida usada para el material de partida se preparó como se describe en la nota (d).

f) *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,61 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,40 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 403,

La 2-amino-*N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-5-piperidin-1-ilbenzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar piperidina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-2-nitro-5-piperidin-1-ilbenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68

(m, 2H), 1,60 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,95 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^{+423}$ .

5 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se *redujo* *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-piperidin-1-ilbenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas:  $M+H^{+}$  393,

10 g) *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,92 (d, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,71 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 3,81 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas  $M+H^{+}$  417.

15 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metilpiperidin-1-il)benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

20 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar 4-metilpiperidina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil }-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metilpiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 0,92 (d, 3H), 1,13 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 4,07 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,95 (s, 1H);  
25 Espectro de Masas:  $M+H^{+}$  437,

30 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se *redujo* *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metilpiperidin-1-il)-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas:  $M+H^{+}$  407,

h) *N*-ciclopropil-3-[6-{[2-(dimetilamino)etil]tio}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>)

0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,52 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  423,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[[2-(dimetilamino)etil]tio]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol con *N*-{5-[[ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-2-nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  443,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas:  $M+H^+$  413,

i) *N*-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,90 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,06 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,40 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  421,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-

metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-  
 [(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-  
 nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 0,88 (s,  
 6H), 2,29 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,06 (d, 2H), 3,20 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,19 (s,  
 5 1H), 7,28 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,89 (s, 1H);  
Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 463,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del  
 Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo  
*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-  
 10 2-nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de  
Masas M+H<sup>+</sup> 411,

j) *N*-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-  
 3(4*H*)-il]benzamida proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)  
 0,54 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,05 (s, 3H),  
 15 2,48 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (d, 1H),  
 7,51 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,38 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup>  
 446,

La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-  
 il)benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a  
 20 continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del  
 Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo  
 reaccionar 1-metilhomopiperazina con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-  
 metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida para proporcionar *N*-{5-  
 25 [(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-  
 nitrobenzamida; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,91 (m,  
 2H), 2,26 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,61 (m,  
 2H), 3,66 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,96 (s,  
 1H), 8,03 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,88 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 452,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del  
 Ejemplo 13 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se redujo  
 la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-

nitrobenzamida para proporcionar el material de partida requerido; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 422,

### Ejemplo 15

#### ***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12233712)**

5 *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-ilo)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0,3 g), iodometano (0,044 ml) y carbonato de potasio (0,397 g) se agitaron en DMF (2 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua (5 x), salmuera (2 x), se secó  
10 (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se agitó con resina PS-isocianato (1,25 mmol/g) (0,28 g) y MP-carbonato (2,89 mmol/g) (0,488 g) durante 19 horas y a continuación se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,129 g) como un sólido crema; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,13 (s, 3H),  
15 2,19 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+433</sup>.

A) La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-ilo)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a  
20 continuación:-

A una disolución de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (2,0 g) y 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (1,69 g) en DMF (30 ml) se añadió hidruro de sodio (0,896 g de una dispersión en aceite al 60%) en porciones (enfriamiento en baño de hielo). La reacción se agitó a  
25 temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 22 horas. La mezcla de reacción a continuación se vertió sobre una disolución acuosa de cloruro de amonio (200 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al aire para proporcionar 4-{3-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}piperidin-1-  
30 carboxilato de terc-butilo (2,76 g) como un sólido amarillo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 7,29 (m, 2H),

7,31 (s, 1H), 7,60 (d, 1M, 7,95 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,10 (s, 1H);  
Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 561,

B) 4-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,03 g) y paladio sobre carbono al  
 5 10% (0,4 g) se agitaron en etanol (90 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®). Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el 4-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]fenoxi}piperidin-1-  
 10 carboxilato de terc-butilo bruto (3,50 g) que se usó sin otra purificación; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,72 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 531,

C) Se añadió ortoformato de trietilo (1,0 ml) a una mezcla agitada de 4-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]fenoxi}piperidin-1-  
 15 carboxilato de terc-butilo (1,02 g) y ácido acético glacial (0,057 ml) en etanol (15 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar 4-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,994 g) como un sólido marrón claro; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,58 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,23 (m, 2H),  
 20 25 3,65 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 519,

4-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,42 g) se agitó en HCl 4N en dioxano  
 30 (20 ml) y metanol (3 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) lavando con metanol inicialmente y a continuación eluyendo con una mezcla 99:1 de metanol y una disolución acuosa  
 35 de amonio para proporcionar N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-

iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (2,67 g) como un sólido marrón claro; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (d, 1H);

5 Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 419,

### **Ejemplo 16**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 15, *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida se alquiló con el reactivo alquilante apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 7,

10 **Tabla 7**

R	Procedimiento	Nota
Etilo (AZ12239933)	Ej 15	a
Isopropilo (AZ12240216)	Ej 15	b
2-Fluoroetilo (AZ12260236)	Ej 15	c
2-Metoxietilo (AZ12260240)	Ej 15	d
2-Hidroxi-2-metilpropilo (AZ12299422)	-	e
(2 <i>S</i> )-2-Hidroxi-2-propilo (AZ12299429)	-	F
(2 <i>R</i> )-2-Hidroxi-2-propilo (AZ12299434)	-	g
2-Hidroxi-2-etilo (AZ12301541)	Ej 15	h
Ciclopropilmetilo (AZ12091213)	Ej 15	i



**Notas:**

- 5 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+447</sup>.
- 10 b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 461,
- 15 c) El producto se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo inicialmente con metanol al 10%/acetato de etilo seguido de metanol al 10%/acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1%. El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 465,
- 20 d) El producto se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo inicialmente con metanol al 10%/acetato de etilo seguido de metanol al 10%/acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1%. El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 477,
- 25 e) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0,25 g) y óxido de isobutileno (0,159 ml) se agitó en un tubo sellado en DMF (2 ml) a 80°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo proporcionó *N*-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-
- 30

hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]oxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,211 g) como un sólido espumoso blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,01 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+491</sup>.

f) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0,25 g) y óxido de (*S*)-(-)-propileno (0,126 ml) se agitaron en un tubo sellado en DMF (2 ml) a 80°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo seguido de metanol al 10% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó *N*-ciclopropil-3-[6-({1-[(2*S*)-2-hidroxi-1-propil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,184 g) como un sólido espumoso blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,03 (d, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,18-2,37 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+477</sup>,

g) *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0,25 g) y óxido de (*R*)-(+)-propileno (0,126 ml) se agitaron en un tubo sellado en DMF (2 ml) a 80°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo seguido de metanol al 10%/acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó *N*-ciclopropil-3-[6-({1-[(2*R*)-2-hidroxi-1-propil]piperidin-4-il}oxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,193 g) como un sólido espumoso blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,03 (d, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,18-2,37 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+477</sup>,

h) Purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo seguido de metanol al 10%/acetato de etilo +disolución acuosa de amonio al 1%. El producto proporcionó los

siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 4,34 (t, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 463,

i) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) 0,56 (m, 4H), 0,88 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,29 (d, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,86 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,86 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 473,

## 10 **Ejemplo 17**

### ***N*-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12261875)**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]

15 benzamida con ortoformato de trietilo. Se obtuvo así el compuesto del título (0,063 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) -0,01 (m, 2H), 0,12 (m, 2H), 0,27 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,14 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 459,

20 La 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]benzamida usada para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A) Se añadió bromuro de *N*-bencil-*N*-metil-4-oxopiperidino (3,68 g) en agua (6 ml) en porciones durante 30 minutos a una mezcla agitada de *N*-ciclopropilamina (0,404 g) y carbonato de potasio en etanol (15 ml) a 75°C. La mezcla se agitó a 75°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en agua (20 ml) y se extrajo en cloruro de metileno. Se combinaron los extractores orgánicos y se concentraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter y la fracción soluble se aisló por evaporación (1,11 g) para proporcionar *N*-ciclopropil-4-piperidona; Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 0,50 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 2,40 (t, 4H), 2,91 (t, 4H).

B) Se añadió borohidruro de sodio (0,085 g) a una disolución agitada de *N*-ciclopropil-4-piperidona (0,312 g) en etanol en una atmósfera de argón. Se agitó la

mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en agua (20 ml) y se extrajo en cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-ciclopropil-4-piperidinol (0,298 g); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 0,50 (m, 4H), 1,35 (s, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,86 (m, 2H) 2,34 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,70 (m, 1H).

C) Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 15 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida con N-ciclopropil-4-piperidol para proporcionar N-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-2-nitrobenzamida; Espectro de Masas: M+H<sup>+479</sup>.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 15 que se refiere a la preparación del material de partida, se redujo N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-2-nitrobenzamida a 2-amino-N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]benzamida; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 449,

### **Ejemplo 18**

#### **N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida (AZ12257500)**

N-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-4-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida (0,18 g), iodometano (0,031 ml) y carbonato de potasio (0,246 g) se agitaron en DMA (1 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se trituró con isohexano y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío a 40°C. Se obtuvo así el compuesto del título (0,074 g); Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,08 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 5,06 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 419,

La N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A) A una disolución de N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (1,5 g) y 3-hidroxi-1-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,18 g)

en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,67 g de una dispersión en aceite al 60%) en porciones (enfriamiento en baño de hielo). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 22 horas. La mezcla de reacción a continuación se vertió en agua (200 ml) y se ajustó a pH 7 con HCl 1N.

5 El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y secó al aire a vacío a 40°C . Así se obtuvo 3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,29 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,79 (m, 3H), 3,28 (m, 4H), 4,48 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 450,

B) 3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,28 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,2 g) se agitaron en etanol (90 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de 10 bar. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®). Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el 3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo bruto (1,91 g) que se usó sin otra purificación; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 2,03 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 4,86 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,73 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 517,

C) Se añadió ortoformato de trietilo (2,75 ml) a una mezcla agitada de 3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g) y ácido acético glacial (0,138 ml) en etanol (10 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX -2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) usando inicialmente metanol y a continuación una mezcla 99:1 de metanol y disolución acuosa de amonio. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron y el residuo se trituró con una mezcla de acetato de etilo e isohexano. El sólido resultante se filtró y se secó en vacío, a 40°C. Así se obtuvo 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

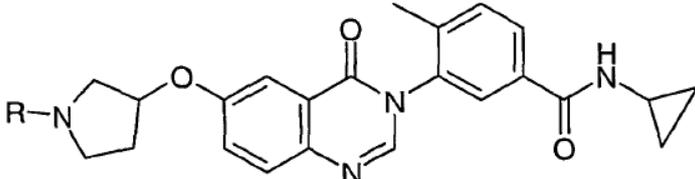
(AZ12252294) (1,01 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 2,14 (m, 5H), 2,84 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 527,

- 5 D) El 3-[(3-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g) se agitó en HCl 4N en dioxano (6 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en una
- 10 columna de intercambio iónico (columna isolute SCX -2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) lavando con metanol inicialmente y a continuación eluyendo con una mezcla 99:1 de metanol y disolución acuosa de amonio. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. Así se obtuvo ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12252295) (0,760 g) como un sólido
- 15 naranja claro; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,48 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 405,

### **Ejemplo 19**

- 20 Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 18, se hizo reaccionar la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida con el haluro de alquilo apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 8,

Tabla 8

		
R	Procedimiento	Nota
Etilo (AZ12257502)	Ej 18	a
Ciclopropilmetilo (AZ12257506)	Ej 18	b
Isopropilo (AZ12265614)	Ej 18	c

**Notas:**

- 5 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,78 (m, 4H), 5,01 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 433,
- 10 b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,00 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,21 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,73 (m, 4H), 4,94 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 459,
- c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 1,81 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 447,

15 **Ejemplo 20****N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida (AZ12272557)**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (D) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo

reaccionar (3S)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo con HCl 4N en dioxano. Se obtuvo así el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 405,

El (3S)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo usado para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

- 10 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida con (3S)-hidroxi-1-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar (3S)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-
- 15 carboxilato de terc-butilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 2,15 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 425,

- 20 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación del material de partida, se redujo (3S)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato a (3S)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 517,

- 25 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar (3S)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]fenoxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo con ortoformato de trietilo para proporcionar (3S)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-
- 30 oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 2,14 (m, 5H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 527,

**Ejemplo 21**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 18, se hizo reaccionar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida con el haluro de alquilo apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 9,

**Tabla 9**

R	Procedimiento	Nota
Metilo (AZ12274765)	Ej 18	a
Etilo (AZ12274766)	Ej 18	b
Ciclopropilmetilo (AZ12274777)	Ej 18	c
Isopropilo (AZ12274780)	Ej 18	d

**Notas:**

a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,30 (m, 4H), 2,76 (m, 5H), 5,01 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 419,

b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 433,

c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>6</sub>) 0,00 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 4,95 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,64

(d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,36 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 459,

d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,01 (m, 6H), 1,81 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,80 (m, 5H), 4,99 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 447,

## **Ejemplo 22**

### ***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12277780)**

10 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (D) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación de los materiales de partida se hizo reaccionar (3*R*)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo con HCl 4N en dioxano. Se obtuvo así el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,52 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 405,

El (3*R*)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo usado para el material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida con (3*R*)-hidroxi-1-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar (3*R*)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 2,13 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 5,27 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 523,

30 Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación del material de partida, se redujo (3*R*)-3-{3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)amino)carbonil]-4-nitrofenoxi}pirrolidin-1-carboxilato a (3*R*)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-

metilfenil}amino)carbonil]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; Espectro de Masas:  $M+Na^+$  517,

Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (C) en la porción del Ejemplo 18 que se refiere a la preparación del material de partida, *se hizo reaccionar*

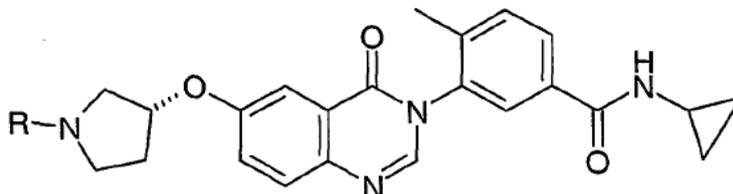
5 (3R)-3-{4-amino-3-[(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}amino)carbonil]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo con ortoformato de trietilo para proporcionar (3R)-3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; Espectro de RMN: ( $DMSO_d_6$ ) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 2,15 (m, 5H), 2,85 (m, 1H),  
 10 3,50 (m, 4H), 5,19 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+Na^+$  527,

### **Ejemplo 23**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 22, se hizo reaccionar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida con el haluro de alquilo apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla  
 15 10,

**Tabla 10**

R	Procedimiento	Nota
Metilo (AZ12280225)	Ej 22	a
Etilo (AZ12280237)	Ej 22	b
Ciclopropilmetilo (AZ12280243)	Ej 22	c
Isopropilo (AZ12280244)	Ej 22	d



**Notas:**

- 5 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,09 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 419,
- b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,34 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 433,
- 10 c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,00 (m, 2H), 0,36 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 4,94 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,34 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 459,
- 15 d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,00 (m, 6H), 1,80 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 2,81 (m, 4H), 4,97 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 447,

**Ejemplo 24**

20 ***N*-Ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12260955)**

*N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,15 g), hidrocloruro cloruro de 2-dimetilaminoetilo (0,084 g), carbonato de potasio (0,62 g), y yoduro de sodio (0,007 g) se agitaron en acetona (9 ml) a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavaron los sólidos con acetona y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaOH 2N, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó el compuesto del título (0,159 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,68 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 7,52 (m,

25

30

2H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H);  
Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 407,

La *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

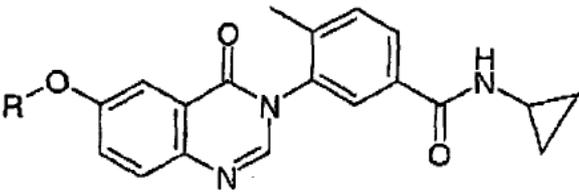
5 A) Una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (10 g), ortoformato de trimetilo (13,1 ml), y ácido acético (0,34 ml) en tolueno (240 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Se añadió 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (10,23 g) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a reflujo durante 16 horas. Se dejó que se enfriase la mezcla de reacción y a continuación se diluyó con acetato etilo.  
 10 A continuación la disolución orgánica se lavó con una disolución de HCl 1N, una disolución de NaOH 2N (x 2), salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró hasta un sólido/espuma de color crema. La recristalización a partir de acetato de etilo proporcionó *N*-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12239719) (11,33 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN:  
 15 (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,62 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,48 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 350,

B) A una disolución de *N*-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-5 metilbenzamida (4,62 g) en cloruro de metileno (90 ml) se añadió tribromuro de boro 1M en cloruro de metileno (53 ml) y se agitó durante 20 horas. La reacción se enfrió con agua y a continuación se diluyó con una disolución de NaOH 2N hasta que el sólido se disolvió. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 x) y a continuación se acidificó a pH 1 con una disolución de HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Se concentraron los extractos orgánicos combinados y el  
 20 sólido se secó mediante eliminación azeotrópica de agua usando tolueno para proporcionar *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12266450) (3,06 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,20 (s  
 25 ancho, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 336,  
 30

### **Ejemplo 25**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, se alquiló la *N*-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida con el reactivo alquilante apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 11,

Tabla 11

		
R-O-	Procedimiento	Nota
2-Pirrolidin-1-iletoxi (AZ12264643)	Ej 24	a
2-Morfolin-4-iletoxi (AZ12264644)	Ej 24	b
2-Piperidin-1-iletoxi (AZ12264646)	Ej 24	c
3-(Dimetilamino)propoxi (AZ12265022)	Ej 24	d
Piridin-2-ilmetoxi (AZ12255234)	-	e
2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi (AZ12280334)	-	F
3-Piperidin-1-ilpropoxi (AZ12278325)	Ej 24	g
2-(1 <i>H</i> -Pirrol-1-il)etoxi (AZ12278393)	Ej 24	h
3-Pirrolidin-1-ilpropoxi (AZ12278395)	Ej 24	l
2-(Dimetilamino)-2-metilpropoxi (AZ12278397)	Ej 24	J
3-(1 <i>H</i> -Pirrol-1-il)propoxi (AZ12278400)	Ej 24	K
3-(4-Metilpiperazin-1-il)propoxi (AZ12282575)	Ej 24	L
(R/S)-(1-Metilpiperidin-3-il)metoxi (AZJ.2282576)	Ej 24	m
2-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)etoxi (AZ12282577)	Ej 24	n
2-(2-Oxoimidazolidin-1-il)etoxi (AZ12282578)	Ej 24	O
(R/S)-1-Metilpiperidin-2-il)metoxi (AZ12282579)	Ej 24	P
(1-Metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi (AZ12282580)	Ej 24	Q
2-(Etiltio)etoxi (AZ12301803)	Ej 24	r
2-( <i>terc</i> -Butilamino)etoxi (AZ12301804)	Ej 24	8
(R/S)-3-(Dimetilamino)-2-metilpropoxi (AZ12301805)	Ej 24	t
(4-Metilmorfolin-2-il)metoxi (AZ12302321)	-	U

**Notas:**

- 5 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,83-2,90 (m, 3H), 4,20 (t, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 433,
- b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 4,23 (t, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+449</sup>.
- 10 c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,84 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+447</sup>.
- 15 d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,39 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 421,
- 20 e) Purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 5%/cloruro de metileno seguida de trituración con metanol. El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 427,
- 25 f) Purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo. El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 421,
- 30 g) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,38

(m, 6H), 2,86 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  461,

h) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 4,35 (m, 4H), 6,07 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  429,

i) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,58 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  477,

j) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  435,

k) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 1,66 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,86 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  443,

l) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  498,

m) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  447,

n) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  520,

o) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,17 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  448,

p) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  447,

q) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  430,

r) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $2M+H^+$  847,

s) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  435,

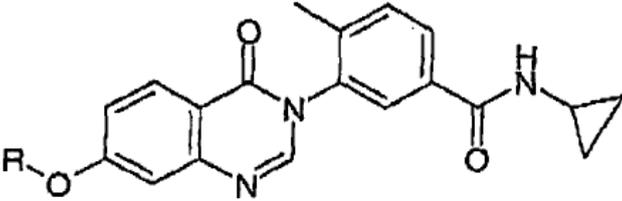
t) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,14 (d, 3H), 1,32 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,82 (m, 6H), 3,07 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,48 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  435,

u) *N*-Ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (1,01 g), 2- $\{[(\text{metilsulfonil})\text{oxi}]\text{metil}\}$ morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1,15 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se suspendieron en DMA (10 ml) y se calentaron a 110 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100ml), salmuera (100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con isohexano/acetato de etilo (1:4) a acetato de etilo proporcionó el 2- $\{[(3-\{5-[(\text{ciclopropilamino})\text{carbonil}]-2\text{-metilfenil}]-4\text{-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il})\text{oxi}]\text{metil}\}$ morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1,05 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,62 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,83 (m, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  535, A una disolución agitada de 2- $\{[(3-\{5-[(\text{ciclopropilamino})\text{carbonil}]-2\text{-metilfenil}]-4\text{-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il})\text{oxi}]\text{metil}\}$ morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,53 g) en ácido fórmico (10 ml) se añadió formaldehído acuoso al 38% (0,75 ml) y se calentó a 90°C durante 18 horas. Mientras se enfriaba a temperatura ambiente se añadió agua (20 ml) y la disolución se vertió en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB). La columna se lavó con agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml) y el producto se eluyó con amonio 2N en metanol. Las fracciones que contienen el producto se evaporaron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre una columna de sílice eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo a amonio 7N al 2% en MeOH/metanol al 10%/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,64 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  449,

**Ejemplo 26**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 24, se *alquiló* *N*-ciclopropil-3-(7-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida con el reactivo alquilante apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 12,

5 Tabla 12

		
R-O-	Procedimiento	Nota
2-Morfolin-4-iletoxi (AZ12299220)	Ej 24	a
3-(Dimetilamino)propoxi (AZ12299219)	Ej 24	b

**Notas:**

a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  429,

b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  421,

**Ejemplo 27**

10 ***N*-ciclopropil-3-[6-(2-hidroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12199678)**

A una disolución de 3-[[3-[[5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]oxi]-2-hidroxi-2-metilpropilo 4-metilbencenosulfonato bruto (0,2 g) en DMF anhidro (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,1 g) seguido de pirrolidina (0,15 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y la purificación mediante HPLC preparativa proporcionó en compuesto del título como una goma (50mg); Espectro de RMN: ( $CDCl_3$ ) 0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,75 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H); Espectro de Masas:  $M+H^+$  477,

15

20

El 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-2-hidroxi-2-metilpropilo 4-metilbencenosulfonato usado como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A una disolución de alcohol metilalílico (3,6 ml) en DMA anhidro (200 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 6,7g) y la disolución se agitó durante 1 hora. Se añadió *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (10 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en ácido cítrico 1N (300 ml) y se separó el sólido precipitado por filtración a presión reducida y se secó en un horno a vacío para proporcionar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-2-nitrobenzamida como un sólido naranja (8,73 g); Espectro RMN (DMSO<sub>d6</sub>) 0,6 (m, 2H), 0,7 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 2,3 (s, 1H), 2,9 (m, 1H), 4,7 (s, 2H), 5,1 (s, 1H), 5,2 (s, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,6 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (m, 1H), 10,1 (s, 1H); Espectro de Masas: M-H<sup>+</sup> 408,

A una disolución de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-2-nitrobenzamida (8,73 g) en metanol (250 ml) se añadió una disolución saturada de acetato de cobre en agua (80 ml). Se añadió en porciones borohidruro de sodio (4,3 g) y la mezcla se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y se lavó la mezcla con hidrogenocarbonato de sodio (200 ml). Los extractos acuosos combinados se extrajeron con acetato de etilo (2 x 200 ml), los orgánicos resultantes se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar la 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzamida bruta (3,6 g) como un aceite que se usa directamente en la siguiente etapa.

Se calienta a reflujo durante 18 horas una disolución de 2-amino-*N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzamida (3,6 g), ortoformato de trietilo (4,6 ml) y ácido acético (0,6 ml) en etanol (50 ml). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se particionó entre una disolución acuosa de carbonato de potasio (50 ml) y acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida bruta como un aceite (2,5 g) que se usó directamente en la etapa siguiente.

A una disolución de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (1,76 g) en acetona/agua (4:1, 40 ml) se añadió *N*-

metilmorfolin-N-óxido (2,1 g) seguido de una disolución de tetróxido de osmio en 2-metil-2-propanol (disolución al 2,5%, 1,2 ml). Después de 18 horas se añadió bisulfito de sodio (0,1 g) y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla bruta se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 x ml). Los extractos orgánicos

5 combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó *N*-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12197886) (0,5 g); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 0,45 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,90 (m, 2H),  
 10 6,70 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (t, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 424, La elución adicional proporcionó *N*-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12198379) como un aceite transparente (70mg); Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) 0,50 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 6,60 (s, 1H),  
 15 7,40 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (s, 1H); Espectro de Masas M+H<sup>+</sup> 392,

A una disolución de *N*-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,2 g) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,18 g) seguido de 4-dimetilaminopiridina (cat.) y la mezcla se calentó  
 20 a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se redisolvió en acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con ácido nítrico 1N, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar el 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-2-hidroxi-2-metilpropilo 4-metilbencenosulfonato bruto (0,21g) que se usó sin otra purificación.

## 25 **Ejemplo 28**

### ***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12272886)**

3-[6-(2-Cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,15 g), yoduro de potasio (0,13 g), hidrocloreto de 1,4-oxazepan (0,32 g), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) se agitaron en DMA (3 ml) y se calentaron en condiciones  
 30 de irradiación de microondas (Emrys Optimizer de Personal Chemistry con magnetrón 300W) a 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera(2 x), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo  
 35 con metanol al 10% /acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (0,111 g)

como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 463,

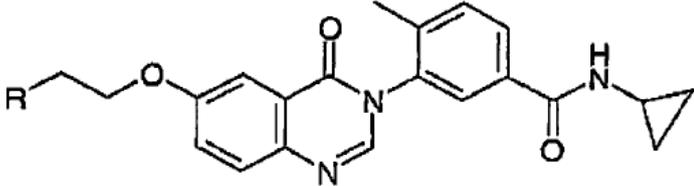
- 5 La 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

*N*-Ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,621 g), 1-bromo-2-cloroetano (0,772 ml) y carbonato de potasio (2,56 g) se agitaron en DMF (25 ml) a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera(2 x), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano al 70-80% proporcionó 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,46 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,52 (d,1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 398,

### **Ejemplo 29**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 28, se hizo reaccionar 3-[6-(2-cloroetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida con la amina apropiada para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 13,

Tabla 13

		
R	Procedimiento	Nota
4-Isopropilpiperazin-1-ilo (AZ12267339)	Ej 28	a
4,4-Difluoropiperidin-1-ilo (AZ12267342)	Ej 28	b
(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-ilo (AZ12267376)	Ej 28	c
Metil(piridin-2-ilmetil)amino (AZ12272889)	Ej 28	d
(2-Metoxietil)(metil)amino (AZ12273405)	Ej 28	e
Azetidin-1-ilo (AZ12264648)	-	F
2-Tiomorfolin-4-ilo (AZ12285351)	Ej 28	g
2-(4-Hidroxipiperidin-1-ilo) (AZ12285352)	Ej 28	h
2-[(Ciclobutilmetil)(metil)amino] (AZ12285353)	Ej 28	i
2-{Metil[2-(metilsulfonil)etil]amino} (AZ12285354)	Ej 28	J
2-{Metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino} (AZ12285355)	Ej 28	K
2-[(2S)-2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il] (AZ12301798)	Ej 28	L
2-[(2S)-2-(Metoximetil)pirrolidin-1-ilo] (AZ12301799)	Ej 28	m
2-[Isopropilo(metil)amino] (AZ12301800)	Ej 28	n
2-[Isopropilo(2-metoxietil)amino] (AZ12301801)	Ej 28	O
(2- <i>terc</i> -Butoxietil)(metil)amino] (AZ12301925)	Ej 28	P

**Notas:**

- 5 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,93 (d, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 8H), 2,56 (m, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,48 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 490,
- 10 b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 2,82-2,88 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,48 (d, 1H); Espectro de Masas: M+M<sup>+</sup> 483,
- 15 c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,06-2,21 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 1H), 2,83-2,98 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 5,11-5,29 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 451,
- 20 d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,52 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 484,
- 25 e) La sal de hidrocloreto del producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,43-3,60 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 4,55 (t ancho, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 451,
- 30 f) 3-[6-(2-Cloroetoxi)4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,2 g), azetidina (0,1 ml) y carbonato de potasio (0,7 g) se agitaron en DMA (3 ml) y se calentaron en condiciones de irradiación de microondas (Emrys Optimizer de Personal Chemistry con magnetron 300W) a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera(2 x), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo +

disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó 3-[6-(2-azetidín-1-iletóxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,138 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,20 (t, 4H), 4,03 (t, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 419,

g) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,14 (m, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 465,

h) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 463,

i) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: ((DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,93 - 1,60 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,59 (m, 3H), 2,88 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 461

j) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 499,

k) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 487,

l) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,09 - 1,69 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,46 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 463

m) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 2,09 - 1,86 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,63 (m, 5H), 3,83 (m, 3H), 4,53 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,49 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 477,

n) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 435,

o) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 0,91 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,46 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 479

1. p) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 2,57 (m, 2H), 2,84 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 493,

### 10 **Ejemplo 30**

#### ***N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12313091)**

3-[6-(2-Cloropropoxioxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,23g), tiomorfolina (0,37g) y yoduro de potasio (0,2g) se agitaron en DMA (3 ml) y se calentaron en condiciones de irradiación de microondas (Emrys Optimizer de Personal Chemistry con magnetrón 300W) durante 30 min a 120°C. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo y se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 30% de MeOH / EtOAc proporcionó el compuesto del título (0,19 g) como un sólido blanco; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 479,

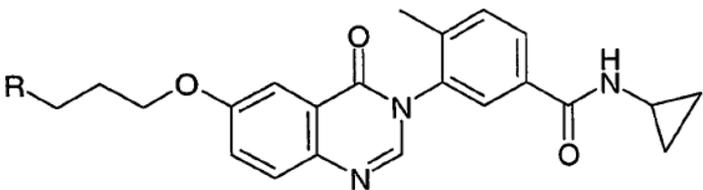
La 3-[6-(3-cloropropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

*N*-Ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (5 g), 1-bromo-3-cloropropano (7,4 ml) y carbonato de potasio (20,6 g) se agitaron en DMF (175 ml) a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera(2 x), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano al 70-80% proporcionó 3-[6-(2-cloropropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (3,28 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 4,23 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 412,

**Ejemplo 31**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 30, se hizo reaccionar 3-[6-(2-cloropropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida con la amina apropiada para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 14,

5 **Tabla 14**

		
R	Procedimiento	Nota
(3 <i>R</i> )-3-hidroxipirrolidin-1-ilo (AZ12313092)	Ej 30	a
4-hidroxipiperidin-1-ilo (AZ12313093)	Ej 30	b
(2-metoxietil)(metil)amino (AZ12313094)	Ej 30	c
(3-furilometil)(metil)amino (AZ12313095)	Ej 30	d
(ciclobutilmetil)(metil)amino (AZ12313096)	Ej 30	e

**Notas:**

- 10 a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,50 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 1,40 (t, 1H), 2,00 (m, 6H), 2,60 (s, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,00 (s, 5H), 4,20 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,84 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 463,
- b) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 477,
- c) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 465,
- 15 d) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,20 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 3,30 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,50 (s, 1), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,85 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 487,

e) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de Masas:  $M+H^+$  475,

### Ejemplo 32

#### ***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-{2-[(metilsulfonil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12280338)**

5 3-[6-(2-Aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,1 g), cloruro de metanosulfonilo (0,027 ml), y trietilamina (0,074 ml) se agitaron en cloruro de metileno (2 ml) en una atmósfera de argón durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante  
10 cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10%/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (0,106 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas:  
15  $M+H^+$  457,

La 3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

*N*-Ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,621 g), bromuro de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilo (0,5 g), carbonato de potasio (2,06  
20 g), y ioduro de potasio (0,025 g) se agitaron en DMF (10 ml) a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera(2 x), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El sólido resultante se disolvió en una disolución de HCl en dioxano 4N (4 ml) y metanol (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogió el  
25 precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) lavando con metanol inicialmente y a continuación eluyendo con una mezcla 99:1 de metanol y una disolución acuosa de amonio  
30 proporcionó 3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (AZ12278502) (0,343 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,81 (s ancho, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,73 (d, 1H),

7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 379,

### **Ejemplo 33**

#### **3-[6-[2-(Acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (AZ12280339)**

3-[6-(2-Aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,1 g), cloruro de acetilo (0,025 ml), y trietilamina (0,074 ml) se agitaron en cloruro de metileno (2 ml) en una atmósfera de argón durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (0,067 g) como un sólido blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 421,

### **Ejemplo 34**

#### **3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (AZ12302464)**

3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (0,200 g), hidrocloreto de 2-dimetilaminoetilo (0,107 g), carbonato de potasio (0,79 g), y yoduro de sodio (0,01 g) se agitaron en acetona (5 ml) a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavaron los sólidos con acetona y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaOH 1N, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con una mezcla de acetato de etilo y éter y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío a 40°C. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido blanco (0,112 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H); Espectro de Masas M+H<sup>+</sup> 421,

La 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A) Una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (4 g), ortoformato de trimetilo (3,93 ml), y ácido acético (0,137 ml) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió 3-amino-4-metil-*N*-(1-metilciclopropilo)benzamida (4,39 g) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación en tolueno a reflujo durante 16 horas. Se dejó que se enfriase la mezcla de reacción y a continuación se diluyó con acetato etilo. A continuación la disolución orgánica se lavó con una disolución de HCl 1N, una disolución de NaOH 2N (x 2), salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró hasta un sólido de color crema. El sólido se disolvió en acetato de etilo y el material insoluble se eliminó por filtración. Se *añadió* isohexano al filtrado y se concentró para proporcionar 3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (4,3 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup> 486,

La 3-amino-4-metil-*N*-(1-metilciclopropilo)benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A una suspensión agitada de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (9,06 g) en cloruro de metileno (50 ml) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (8,7 ml) y DMF (1 gota), la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se resuspendió en cloruro de metileno (200 ml), se enfrió a 0°C y se *añadieron* *N,N*-diisopropiletilamina (19,2ml) e hidrocloreto de (1-metilciclopropil)amina (5,95 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró y el residuo se suspendió en acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 2N (2 x 300 ml), una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar la 4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)-3-nitrobenzamida como un aceite amarillo (10,72 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,68 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,55 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,87 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 235,

Una suspensión de 4-metil-*N*-(1-metilciclopropilo)-3-nitrobenzamida (10,72 g) y paladio sobre carbono al 10% (300 mg) en etanol (200 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a sequedad y se trituró con isohexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido (8,32 g); Espectro de

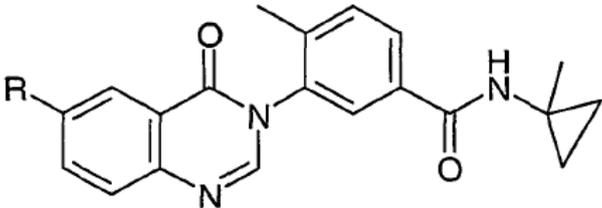
RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,64 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 8,27 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 205,

B) A una disolución agitada de 3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (3,8 g) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió tribromuro de boro 1M en cloruro de metileno (50 ml) y se agitó durante 20 horas. La reacción se enfrió con agua y se diluyó con una disolución de NaOH 2N hasta que el sólido se disolvió. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 x), se acidificó a pH 1 usando una disolución de HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se trituró con una mezcla de acetato de etilo y éter y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío a 40°C. Así se obtuvo 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida (0,664 g); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 350,

### Ejemplo 35

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 34, se hizo reaccionar 3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metil-*N*-(1-metilciclopropil)benzamida con el haluro de alquilo apropiado para proporcionar los compuestos descritos en la Tabla 15

**Tabla 15**

		
<b>R</b>	Procedimiento	Nota
2-Piperidin-1-iletóxi (AZ12304505)	Ej 34	a

### Notas:

a) El producto proporcionó los siguientes datos; Espectro de RMN: ((DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,35 (m, 5H), 1,49 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 461,

**Ejemplo 36*****N*-ciclopropil-3-[(8-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12321157)**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 25, se hizo reaccionar *N*-ciclopropil-3-(8-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida con hidrocloreto de 2-dimetilaminoetilo. Se obtuvo así el compuesto del título; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 407

La *N*-ciclopropil-3-(8-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

10 A) Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (A) en la porción del Ejemplo 24 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar ácido 2-amino-3-metoxibenzoico con 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida para proporcionar *N*-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12304507); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H),  
15 0,68 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,49 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,44 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 350,

B) Usando un procedimiento análogo al descrito en el párrafo (B) en la porción del Ejemplo 24 que se refiere a la preparación del material de partida, se hizo reaccionar *N*-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida con una disolución de tribromuro de boro 1M en cloruro de metileno para proporcionar *N*-ciclopropil-3-(8-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 336,

**Ejemplo 37**

25 ***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12300371)**

*N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0,15 g) y formaldehído acuoso al 38% (0,284 ml) se agitaron en ácido fórmico (3 ml) a 90°C durante 16 horas y a continuación se concentró. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo

con metanol al 10% /acetato de etilo seguida de metanol al 10% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó el compuesto del título (0,12 g) como un sólido espuma blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 433,

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A una disolución de *N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-5-fluoro-2-nitrobenzamida (3,0 g) y (*S*)-(-)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinmetanol (2,54 g) en DMF (45 ml) se añadió hidruro de sodio (1,34 g de una dispersión en aceite al 60%) en porciones (enfriamiento con baño de hielo). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió a continuación en una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió HCl 4N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró y se volvió a precipitar de metanol/acetato de etilo para proporcionar *la sal hidrocloreto de N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-2-nitro-5-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (2,25 g) como un sólido amarillo que se usó sin otra purificación; Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 439,

*La sal hidrocloreto de N*-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (2,05 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,2 g) se agitaron en etanol (40 ml) y metanol (20 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno durante 19 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en etanol (40 ml) y se agitó con ortoformato de trietilo (2,16 ml) y ácido acético glacial (0,124 ml) a 80°C durante 3 horas y a continuación se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con metanol al 20% /acetato de etilo seguida de metanol al 20% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12299441) (0,837 g) como un sólido espumoso de color crema; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,61-1,76 (m,

2H), 1,85 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,85 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 419,

### **Ejemplo 38**

#### **5 N-Ciclopropil-3-[6-[[*(2S)*-1-glicololpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(*4H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12312960)**

*N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[[*(2S)*-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(*4H*)-il]benzamida (0,20 g), trietilamina (0,133 ml), y cloruro de acetoxiacetilo (0,077 ml) se agitaron en cloruro de metileno (2 ml) en argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución de NaOH 2N (2 ml) y metanol (2 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 5% /acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (0,113 g) como un sólido espumoso blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,83-2,10 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,52 (t, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 477,

### **20 Ejemplo 39**

#### **N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[[*(2R)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(*4H*)-il]benzamida (AZ12304522)**

*N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[[*(2R)*-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(*4H*)-il]benzamida (0,15 g) y formaldehído acuoso al 38% (0,284 ml) se agitaron en ácido fórmico (3 ml) a 90°C durante 4 horas y se concentró a continuación. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo seguida de metanol al 10% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio proporcionó el compuesto del título (0,128 g) como un sólido espumoso amarillo claro; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,73

(d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 433,

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a  
5 continuación:-

A una disolución de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-5-fluoro-2-nitrobenzamida (3,0 g) y (R)-(+)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinmetanol (2,54 g) en DMF (45 ml) se añadió hidruro de sodio (1,54 g de una dispersión en aceite al 60%) en porciones (enfriamiento en baño de hielo). La reacción se agitó a temperatura  
10 ambiente en una atmósfera de argón durante 43 horas. La mezcla de reacción se vertió a continuación en una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió HCl 4N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró y se volvió a precipitar de metanol/acetato de  
15 etilo para proporcionar la sal hidrocloreto de *N*-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-2-nitro-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (3,32 g) como un sólido amarillo que se usó sin otra purificación; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,64 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 8,02  
20 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 439,

La sal hidrocloreto de *N*-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-2-nitro-5-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]benzamida (3,32 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,332 g) se agitaron en etanol (65 ml) y metanol (40 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno  
25 durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (65 ml) y se agitó con ortoformato de trietilo (3,14 ml) y ácido acético glacial (0,18 ml) a 80°C durante 1,5 horas y a continuación se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada  
30 de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con metanol al 20% /acetato de etilo seguida de metanol al 20% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12304521) (0,763 g) como un sólido espumoso amarillo/marrón;  
35 Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,85 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,59

(s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,44 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 419,

#### **Ejemplo 40**

#### ***N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12287327)**

*N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0,284 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,028 g) se agitaron en etanol (6 ml) y ácido acético (0,5 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. Se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó el compuesto del título (0,140 g) como un sólido espumoso blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 417,

La *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

A) Una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-iodobenzoico (1.0 g), ortoformato de trimetilo (0,83 ml), y ácido acético (0,022 ml) en tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,65 g) a la mezcla de reacción y se agitó a reflujo durante 16 horas. Se dejó que se enfriase la mezcla de reacción y se diluyó con acetato etilo. La disolución orgánica se lavó a continuación con una disolución de HCl 1N, una disolución de NaOH 2N (x 2), salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró para proporcionar *N*-ciclopropil-3-(6-iodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (AZ12233711) (1,22 g) como un sólido blanco roto; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,49 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 446,

A un matraz limpiado con nitrógeno que contiene 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (1,04 g), carbonato de potasio (0,869 g), y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0,11 g) se añadió una disolución de *N*-ciclopropil-3-(6-iodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-

metilbenzamida (1,0 g) en DMF (14 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El sólido resultante se

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35

ambió durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo seguido de metanol al 20% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12267331) (0,393 g) como un sólido marrón claro; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,54 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,49 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 401,

*N*-Ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (0,293 g) y formaldehído acuoso al 38% (0,577 ml) se agitaron en ácido fórmico (6 ml) a 90°C durante 3,5 horas y a continuación se concentró. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo seguido de metanol al 10% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% proporcionó *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida (AZ12285777) (0,257 g) como un sólido espumoso blanco; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 415,

4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (124 g), bis(pinacolato)diboro (106,7 g), acetato de potasio (110,3 g), (difenilfosfina)ferroceno (6,27 g) y bis[(difenilfosfina)ferroceno]dicloro paladio (II) (8,37 g) se suspendieron en dioxano (1,81) y se agitaron a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con 10% etil acetato/isohexano proporcionó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (93 g); Espectro de RMN: 1,21 (s,

12H), 1,40 (s, 9H), 2,08 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 6,39 (s, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 310,

A una disolución agitada de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (140 ml) a -78°C se añadió gota a gota durante 10 minutos una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (27,9 g) en THF (100 ml). La disolución se agitó a -78°C durante otros 30 minutos y se añadió durante 30 minutos *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (50 g). La disolución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La disolución se lavó con NaOH 2N y las capas acuosas se extrajeron con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite (411 g). Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 2,43 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 5,77 (m, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 332,

#### Ejemplo 41

***N*-Ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida; (AZ12285776)**

*N*-Ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,097 g) y paladio sobre carbono al 10% (0,01 g) se agitaron en etanol (2 ml) y metanol (0,5 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de sílice eluyendo con metanol al 10% /acetato de etilo seguida de metanol al 10% /acetato de etilo + disolución acuosa de amonio al 1% para proporcionar el compuesto del título (0,068 g) como un sólido espuma blanco; Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,15 (s, 9H), 2,23 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 405,

La *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación:-

Una mezcla de *N*-ciclopropil-3-(6-iodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,213 g), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0,0084 g), ioduro de cobre (0,0046 g), y trietilamina (0,334 ml) se agitó en acetonitrilo (3 ml) y dimetil formamida (0,1 ml) en argón durante 20 minutos. Se añadió gota a gota 1-dimetilamino-2-propino (0,052 ml)

en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El residuo obtenido después de eliminar el acetonitrilo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en una columna de intercambio iónico (columna isolute SCX-2 de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) lavando con metanol inicialmente y a continuación eluyendo con una mezcla 99:1 de metanol y una disolución acuosa de amonio proporcionó, después de volver a precipitar a partir de metanol/acetato de etilo/éter, *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12285770) (0,111 g) como un sólido beis; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,43 (d, 1H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 401,

#### **Ejemplo 42**

15 **(2*E*)-3-(3-{5-((ciclopropilamino)carbonil)-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acrilato de metilo (AZ12285742)**

Se añadió acetato de paladio (0,02 g) y trifenilfosfina (0,038 g) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-3-(6-iodo-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-4-metilbenzamida (0,20 g), acrilato de metilo (0,4 ml) y trietilamina (0,63 ml) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en una columna de sílice usando inicialmente isohexano y después una mezcla 1:1 de isohexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0,14 g); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,31 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,45 (m, 2H); Espectro de Masas: M+H<sup>+</sup> 404,

#### **Ejemplo 43**

30 ***N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida (AZ12228137)**

Se añadió ortoformato de trietilo (0,15 ml) a una mezcla agitada de 3-[(2-aminobenzoil)amino]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,093 g) y ácido acético glacial (0,017 ml) en etanol (10 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con

una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a vacío sobre gel de sílice (0,1 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna isolute silica 20g de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) usando un  
 5 gradiente de *isopropanol/isohexano* al 10% a *isopropanol/isohehexano* al 50% para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,062 g); Espectro de RMN: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,41 (d, 1H); Espectro de Masas:  $\text{M}+\text{H}^+$  320,

10 La 3-[(2-aminobenzoil)amino]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida usada como material de partida se preparó como se indica a continuación :-

A una disolución agitada de ácido 2-nitrobenzoico (0,903 g) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de oxalilo (0,52 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se disolvió  
 15 en cloruro de metileno (20 ml), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,82 ml) y 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (1,03 g) y la reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y HCl 2N (150 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución de NaOH 1N (100 ml), agua/salmuera (150 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para  
 20 proporcionar *N*-ciclopropil-4-metil-3-[(2-nitrobenzoil)amino]benzamida como un sólido amarillo (1,52 g); Espectro de RMN: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,72 a 7,88 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,21 (s, 1H); Espectro de Masas:  $\text{M}+\text{H}^+$  340,

Se añadió acetato de níquel tetrahidratado (0,119 g) a una suspensión de borohidruro sobre resina Amerlite IRA-400 (8,96 g) en metanol (90 ml). Se desprendió gas y la resina pasó de un dorado claro o negro. Después de 1 minuto la *N*-ciclopropil-4-metil-3-[(2-nitrobenzoil)amino]benzamida (1,52 g) se añadió de una sola vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró sobre gel de sílice (2,0 g). La  
 30 purificación mediante cromatografía en columna (columna isolute silica 50g de International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) usando un gradiente de *isopropanol* al 0%/isohehexano a *isopropanol* al 50%/isohehexano proporcionó 3-[(2-aminobenzoil)amino]-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido blanco (0,159 g); Espectro de RMN: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,85  
 35 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,59 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,70 (d, 1H); Espectro de Masas:  $\text{M}+\text{H}^+$  310,

**Ejemplo 44*****N*-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonyl]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (AZ12319268)**

Se añadió p-tolueno sulfonilimidazol (0,264 mg) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-  
 5 4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfin-4-ilquinazolin-3(4*H*)-il)benzamida (0,2 g), peróxido de  
 hidrógeno (disolución al 30% en agua) (2,38 ml) y NaOH 2N (0,595 ml) en metanol (10  
 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se  
 acidificó con HCl 1N y se purificó mediante cromatografía en columna en una columna  
 10 de intercambio iónico (columna isolute SCX de International Sorbent Technology  
 Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, GB) usando inicialmente metanol y a continuación  
 una mezcla 99:1 de metanol y disolución acuosa de amonio. Las fracciones que  
 contienen el producto se combinaron y se evaporaron y el residuo se disolvió en  
 cloruro de metileno y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se  
 15 secaron (sulfato de magnesio), se concentraron y el residuo se trituró con acetato de  
 etilo y cloruro de metileno. El sólido resultante se filtró y se secó en vacío, a 40°C. Se  
 obtuvo así el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m,  
 2H), 2,17 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,84 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 7,52 (m, 2H),  
 7,90 (m, 3H), 8,23 (d, 1H), 8,45 (m, 2H); Espectro de Masas: M+Na<sup>+</sup>478,

**Ejemplo 45****20 Sal hidrocioruro de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

A una disolución agitada de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-  
 oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida (0,010 g) en acetato de etilo (0,5 ml) se  
 añadió HCl 4N en dioxano (0,0056 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a  
 25 temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó  
 para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,55 (m, 2H),  
 0,70 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,00-3,50 (m, 9H), 7,53 (m, 2H),  
 7,69 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,80 (br s, 1H).

**Ejemplo 46****30 Sal hidrocioruro de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, HCl 4N en dioxano se hizo reaccionar con *N*-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]benzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,82 (d, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,52 (d, 2H), 4,01 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 11,05 (s, 1H).

#### **Ejemplo 47**

#### **Sal hidroclicloruro de *N*-ciclopropil-3-[6-{ [(3*S*)-1-isopropilopirrolidin-3-il]oxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar HCl 4N en dioxano con *N*-ciclopropil-3-[6-{[(3*S*)-1-isopropilopirrolidin-3-il]oxi}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,28-3,70 (m, 6H), 5,38 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 11,76 (br s, 0,5H), 11,40 (br s, 0,5H).

#### **Ejemplo 48**

#### **Sal hidroclicloruro de *N*-ciclopropil-3-[6-{[2-(dimetilamino)etil]tio}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar HCl 4N en dioxano con *N*-ciclopropil-3-[6-{[2-(dimetilamino)etil]tio}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,65 (br s, 1H)

#### **Ejemplo 49**

#### **Sal hidroclicloruro de *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar HCl 4N en dioxano con *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN:

(DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 2,80-2,93 (m, 5H), 7,53 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,48 (d, 1H)

### **Ejemplo 50**

5 **Sal hidrocloreto de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletotoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar HCl 4N en dioxano con *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN:

10 (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 4,60 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8-49 (d, 1H), 10,69 (br s, 1H).

### **Ejemplo 51**

15 **Sal metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar el

20 compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,10-3,28 (m, 4H), 3,55 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,40 (br s, 1H).

### **Ejemplo 52**

25 **Sal metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[[3*S*]-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-3-[6-[[3*S*]-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para

30 proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,27-4,00

(m, 6H), 5,38 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 9,95 (br d, 1H).

### **Ejemplo 53**

#### **Sal metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-1[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-3-[6-{[2-(dimetilamino)etil]tio}-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,85 (m, 7H), 3,32 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,50 (br s, 1H).

### **Ejemplo 54**

#### **Sal metanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,83 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,31 (br s, 1H).

### **Ejemplo 55**

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

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida para proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 4,51 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,33 (br s, 1H).

**Ejemplo 56****Sal bismetanosulfonato de N-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hicieron reaccionar  
 5 dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con N-ciclopropil-3-  
 [6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para  
 proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70  
 (m, 2H), 1,15 (m, 6H), 1,92 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,54 (m, 4H), 2,87 (m,  
 1H), 2,99 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 4,06 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,82 (d, 1H),  
 10 7,91 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,44 (d, 1H).

**Ejemplo 57****Sal bismetanosulfonato de N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hicieron reaccionar  
 15 dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con N-ciclopropil-4-  
 metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida para proporcionar  
 el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,13  
 (s, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,87 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,10 - 3,30 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 4,05  
 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,22 (s,  
 20 1H), 8,47 (d, 1H), 9,74 (s, 1H).

**Ejemplo 58****Sal bismetanosulfonato de N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hicieron reaccionar  
 25 dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con N-ciclopropil-3-  
 [6-[[[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para  
 proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,62 (m, 2H), 0,76  
 (m, 2H), 1,36 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,91 (m, 3H), 3,33 - 4,01 (m, 6H), 5,44  
 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,97 (m, 1H),  
 30 8,32 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,05 (m, 1H).

**Ejemplo 59****Sal bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-1[2-(dimetilamino)etil]tio]l-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hicieron reaccionar  
 5 dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-3-  
 [6-1[2-(dimetilamino)etil]tio]l-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para  
 proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,62 (m, 2H), 0,76  
 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,89 (d, 6H), 2,93 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,52 (m,  
 2H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (s, 1H),  
 10 8,52 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

**Ejemplo 60****Sal bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hicieron reaccionar  
 15 dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-3-  
 [6-[3-(dimetilamino)propilo]-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il]-4-metilbenzamida para  
 proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70  
 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,80 (d, 6H), 2,82 - 2,90 (m, 3H), 3,10  
 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,31 (s,  
 20 1H), 8,46 (d, 1H), 9,35 (s, 1H).

**Ejemplo 61****Sal bismetanosulfonato de *N*-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hicieron reaccionar  
 25 dos equivalentes de ácido metanosulfónico 1N en acetato de etilo con *N*-ciclopropil-4-  
 metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4*H*)-il]benzamida para proporcionar  
 el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,56  
 (s, 2H), 1,76 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,31 (m,  
 4H), 4,44 (s, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,91 (d, 1H),  
 30 8,22 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

**Ejemplo 62****Sal 4-toluenosulfonato de N-ciclopropil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar una  
 5 disolución 0,1N de ácido 4-toluenosulfónico en acetato de etilo con N-ciclopropil-3-[6-  
 (4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar  
 el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,32  
 (d, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,53 - 3,63  
 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (m,  
 10 2H), 7,83 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,31 (s, 1H).

**Ejemplo 63****Sal 4-toluenosulfonato de N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar una  
 15 disolución 0,1N de ácido 4-toluenosulfónico en acetato de etilo con N-ciclopropil-4-  
 metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida para proporcionar  
 el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,13  
 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,56 (m,  
 2H), 4,04 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,83 (d,  
 20 1H), 7,91 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,64 (s, 1H).

**Ejemplo 64****Sal 4-toluenosulfonato de N-ciclopropil-3-[6-[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar una  
 25 disolución 0,1N de ácido 4-toluenosulfónico en acetato de etilo con N-ciclopropil-3-[6-  
 [(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para  
 proporcionar el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSO<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70  
 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,29 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,51 (m,  
 2H), 3,71 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,64 (d, 1H),  
 30 7,80 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,88 (d, 1H).

**Ejemplo 65****Sal 4-toluenosulfonato de N-ciclopropil-3-[6-{[2-(dimetilamino)etil]tio}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida**

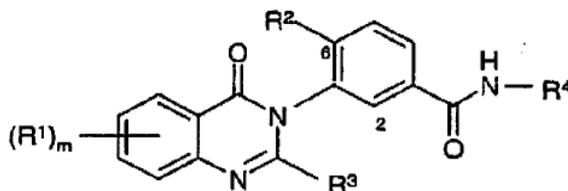
Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar una  
 5 disolución 0,1N de ácido 4-toluenosulfónico en acetato de etilo con N-ciclopropil-3-[6-  
 {[2-(dimetilamino)etil]tio}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida para proporcionar  
 el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 2,15  
 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,87 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 7,11 (d,  
 2H), 7,49 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,15 (d, 1H),  
 10 8,32 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).

**Ejemplo 66****Sal 4-toluenosulfonato de N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 45, se hizo reaccionar una  
 15 disolución 0,1N de ácido 4-toluenosulfónico en acetato de etilo con N-ciclopropil-4-  
 metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida para proporcionar  
 el compuesto del título; Espectro de RMN: (DMSOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,41  
 (m, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,05 (m,  
 2H), 3,56 (m, 4H), 4,51 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,69 (d, 1H),  
 20 7,79 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,27 (s, 1H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en la que m es 0, 1 ó 2;

- 5 R<sup>1</sup> halógenos halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoílo(C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, hidroxilo-alcoxi(C2-6), amino-alcoxi(C2-6), ciano-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), alcoxi(C1-6)-alcoxi(C2-6), carbamoilo-alcoxi(C1-6),
- 10 N-alquil(C1-6)carbamoilo-alcoxi(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquil(C2-6)amino, ciano-alquil(C2-6)amino, halógeno-alquil(C2-6)amino, amino-alquil(C2-6)amino, alcoxi(C1-6)-alquil(C2-6)amino, alquil(C1-6)amino-alquil(C2-6)amino,
- 15 di-[alquil(C1-6)]amino-alquil(C2-6)amino, heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C1-6), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-alquilo(C1-6), heterocicliloxi, heterociclil-alcoxi(C1-6) y heterociclilamino,

- y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno,
- 20 alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), carboxi, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquilo(C1-6)carbonilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoílo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-
- 25 alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes de R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprende un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o de nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada

dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, acetamido, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), cicloalquilo(C3-6), cicloalcoxi(C3-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, hidroxilo-alquilo(C1-6),  
 5 alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alcoxi(C2-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, carbamoilo, N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, sulfonilo(C1-6), sulfamoilo(C1-6), heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo  
 10 o tioxo;

R<sup>2</sup> es halógeno, trifluorometilo o alquilo(C1-6);

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo(C1-6); y

R<sup>4</sup> es cicloalquilo(C3-6), y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-  
 15 6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino;  
 o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

**2.** Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6),  
 20 alcanoilo(C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, hidroxilo-alcoxi(C2-6), amino-alcoxi(C2-6), ciano-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), alcoxi(C1-6)-alcoxi(C2-6), di[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alcoxi(C1-6), heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxi(C1-6),

25 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(3-6C)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoilo(C2-6), amino,  
 30 alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprende un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a

un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, oxo alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, heteroarilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 o 2 sustituyentes oxo o tio; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 **3.** Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, alcoxi(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), alcanoílo(C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, amino-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), di[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alquilo(C1-6),  
15 heterociclilo, heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxi(C1-6),

y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyentes R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), N-alquil(C1-6)carbamoílo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoílo, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6),  
20 alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6),

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada  
25 dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo(C1-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, heteroarilo-alquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi; o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

**4.** Un compuesto según la reivindicación 1 en donde m es 1 ó 2; o una sal aceptable  
30 farmacéuticamente de éste.

**5.** Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R<sup>2</sup> es alquilo(C1-6); o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 5 en donde R<sup>2</sup> es metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno; o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.
- 5 8. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino. o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.
- 10 9. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R<sup>4</sup> es ciclopropilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, etilo y metoxi; o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.
10. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo; o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.
- 15 11. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde m es 1;  
 R<sup>1</sup> es halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6), alquenilo(C2-6), alquinilo(C2-6), alcanóilo(C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, hidroxilo-alcoxi(C2-6), amino-alcoxi(C2-6), ciano-alcoxi(C2-6), alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6), alcoxi(C1-6)-  
 20 alcoxi(C2-6), di[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alquilo(C1-6), heteroarilo-alcoxi(C1-6), heterociclilo, heterociclilo-alquilo(C1-6), heterocicliloxi y heterociclilo-alcoxi(C1-6),  
 y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno,  
 25 alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-6), cicloalquil(3-6C)-alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6),  
 N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanóilo(C2-6), amino, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6),  
 alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6),  
 30 y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprende un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, trifluorometilo,

oxo alquilo(C1-6), alqueno(C2-6), alquino(C2-6), cicloalquilo(C3-6), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), halógeno-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilo, heteroarilo, heteroariloalquilo(C1-6), heterociclilo y heterocicliloxi,

- 5 y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxi;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo o metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

- R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más  
10 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, etilo y metoxi; o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

**12.** Un compuesto según la reivindicación 1 en donde m es 1;

- R<sup>1</sup> es fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, acetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 2-aminoetoxi, 2-amino-1-metiletoxi, 3-aminopropoxi,  
15 2-amino-2-metilpropoxi, 2-metilaminoetoxi, 2-metilamino-1-metiletoxi, 3-etilaminopropoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi, 2-dimetilamino- 2-metiletoxi, 3-dimetilaminopropoxi, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo., carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo,  
20 heteroarilometilo, heteroariloetilo, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilmetoxi y 2-heterocicliletoxi,

- y en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R<sup>1</sup> puede llevar opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetoxi,  
25 ciclopropilmetoxi, acetilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 3-etoxicarbonilpropilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilocarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, fluorometilo, 30 clorometilo, bromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietil and 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, -cianoetilo, 3-cianopropilo,

y en donde cualquiera de los sustituyentes R<sup>1</sup> definidos anteriormente que comprenden un grupo CH<sub>2</sub> que está unido a 2 átomos de carbono o un grupo CH<sub>3</sub> que está unido a un átomo de carbono o nitrógeno puede llevar opcionalmente en cada dicho grupo CH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxilo, trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, heteroarilometilo, heteroariloetilo, heterociclilo y heterociclioxi.

10 R<sup>2</sup> es metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo y puede estar opcionalmente sustituido con metilo; o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

**13.** Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

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

- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilo-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-trifluorometil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[terc-butilacetil]piperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

- N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 5 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[6-[4-(2-amino-2-oxoetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 10 ácido [4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acético;
- N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-(2-hidroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida
- N-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfolin-4-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;

- N-ciclopropil-3-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
- 15 4-metil-N-(1-metilciclopropilo)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 3-[6-[4-(cianometil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
- 3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 3-[6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-(6-iodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- 3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropilo)benzamida;
- 5 N-ciclobutil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piperazin-1-il}quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 5 N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-3-[7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoksi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 5 3-[6-(2-azetidin-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 5-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo
- 10 N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropilo4-metil-3-[4-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{{{(3S)-1-metilpirrolidin-3-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{{{(3S)-1-etilpirrolidin-3-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{{{(3S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-3-[6-{{{(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

- N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 5 3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropilo 4-metil-3-[6-[[3-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[3-(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[6-[[3-(1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[3-(1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 3-[6-[2-(acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-3-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-[6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[2-(dimetilamino)etil]tio]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-tiomorfolin-4-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[6-[2-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- (2E)-3-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acrilato de metilo;
- 20 N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{{1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[6-{{1-[(2S)-2-hidroxi-propilo]piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{{1-[(2R)-2-hidroxi-propilo]piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{{[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{{1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida
- 20 N-ciclopropil-3-[6-{{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-{{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-[6-{{2-[isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

- 3-[6-[2-(terc-butilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(4-metilmorfolin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- 10 3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropilo)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metilciclopropilo)-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoksi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
- 15 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[[2S)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 20 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
- N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-3-idroxi-pirrolidin-1-il]propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-[6-[3-(4-idroxi-piperidin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

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

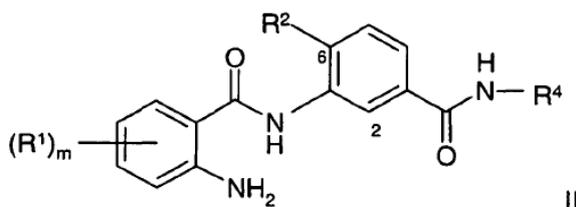
N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3-furilometil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida; y

- 5 3-[6-{3-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

o una sal aceptable farmacéuticamente de éste.

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula I según la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que comprende:-

- 10 (a) hacer reaccionar una N-fenil-2-aminobenzamida de la Fórmula II



con un ácido carboxílico de Fórmula III, o uno de sus derivados reactivos,

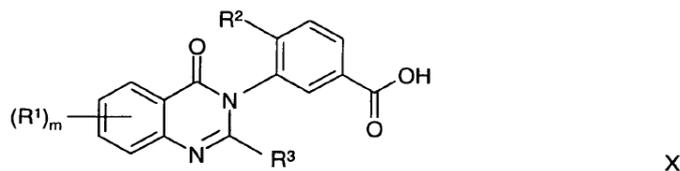


- 15 en donde los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1 y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y:

(i) eliminar cualquier grupo protector; y

(ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable;

(b) hacer reaccionar un ácido carboxílico de la Fórmula X o un derivado activado del mismo como se ha definido anteriormente,



con una amina de la Fórmula VI,



5 en condiciones de formación de enlace de amida como se ha definido anteriormente, en donde los grupos variables son como se han definido en la reivindicación 1 y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y:

(i) eliminar cualquier grupo protector; y

(ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10 **15.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 **16.** El uso de un compuesto de la Fórmula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento.

20 **17.** El uso de un compuesto de la fórmula (I) reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones médicas mediadas por citoquinas .

25 **18.** El uso de un compuesto de la Fórmula I reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria de bowel, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, fallo cardiaco congestivo, enfermedad cardiaca isquémica o psoriasis.