



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 413**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/84** (2006.01) **C07D 215/38** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01) **A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99900654 .7**

96 Fecha de presentación : **21.01.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1052254**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2000**

54

Título: **Derivados heterocíclicos nitrogenados y medicamentos de los mismos.**

30

Prioridad: **26.01.1998 JP 10-13062**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.11.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.11.2011**

73

Titular/es: **Eisai R&D Management Co., Ltd.**  
**6-10, Koishikawa 4-chome**  
**Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP**

72

Inventor/es: **Miyazaki, Kazuki;**  
**Takase, Yasutaka y**  
**Saeki, Takao**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 413 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

Derivados heterocíclicos nitrogenados y medicamentos de los mismos

**Campo Técnico**

5 La presente invención se refiere a un derivado compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno útil como un inhibidor de fosfodiesterasa-4, sus sales o hidratos de los mismos y a un medicamento que comprende el mismo. Más específicamente, se refiere a un agente profiláctico y terapéutico que comprende un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, sus sales o hidratos de los mismos para enfermedades inflamatorias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra hospedador, reumatismo articular crónico y esclerosis múltiple, septicemia, psoriasis, osteoporosis o diabetes.

**Técnica Anterior**

10 En un grupo de una serie de enzimas de descomposición denominadas fosfodiesterasas (mencionadas en lo sucesivo en el presente documento "PDE"), se confirmó la presencia de 7 familias de PDE1 a PDE7. Una familia PDE4 es una enzima específica para un mensajero secundario, adenosina-3', 5'-monofosfato cíclico (AMP cíclico), y se sabe que regula la concentración de AMP cíclico por descomposición. El AMP cíclico aumenta *in vivo* después de  
15 la estimulación con hormonas, para mostrar una amplia diversidad de acciones fisiológicas tales como la formación de enzimas específicas o la regulación de funciones metabólicas y, por ejemplo, en leucocitos de seres humanos, el AMP cíclico tiene un papel principal en la activación de células y regulación de repuesta inmunitaria. Con estos antecedentes, el significado fisiológico de la PDE4 se ha considerado importante en los últimos años y se espera que un inhibidor de PDE4 pueda funcionar eficazmente como un agente profiláctico y terapéutico contra diversas  
20 enfermedades en las que participa el AMP cíclico. Por ejemplo, dado que la PDE4 se encuentra ampliamente en mastocitos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos T, células epiteliales y músculo liso de las vías respiratorias, se ha propuesto la posibilidad del inhibidor de PDE4 como un agente anti-asmático (Clin. Exp. Allergy, 22, 337-44, 1992) y la posibilidad del inhibidor de PDE4 como un agente para el tratamiento de artritis, caquexia, esclerosis múltiple y septicemia basándose en un informe sobre la inhibición del factor $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) por el inhibidor de PDE4 (Int. J. Immunopharmacol., 15, 409-13, 1993; Int. J. Immunopharmacol., 16, 805-16, 1994). Con estos hallazgos preliminares, se han realizado gran cantidad de informes sobre los compuestos que inhiben PDE4. Por ejemplo, los documentos JP-A 5-229987 y JP-A 9-59255 describen una invención relacionada con compuestos de naftaleno como inhibidores de PDE4. Por otro lado, los documentos JP-B 40-20866 y JP-B 6-192099 describen una invención relacionada con compuestos quinazolina como inhibidores de la producción de TNF $\alpha$ .

30 Hasta ahora, la teofilina es famosa como un inhibidor de PDE4, pero es poco específica para la PDE4 e inhibe inespecíficamente a la familia de PDE4, ocasionando así efectos secundarios en vasos sanguíneos cardíacos o en el sistema central. Además, otros inhibidores de PDE4 también causan problemas de náuseas, emesis, cefalea etc. y por lo tanto no se ha creado ningún inhibidor eficaz de PDE4.

35 El documento WO 93/07124 divulga quinazolinas como inhibidores de PDE4 que tienen una sustitución diferente en la posición 4 del anillo de quinolina.

El documento WO 97/32853 divulga inhibidores de PDE que son estructuralmente diferentes.

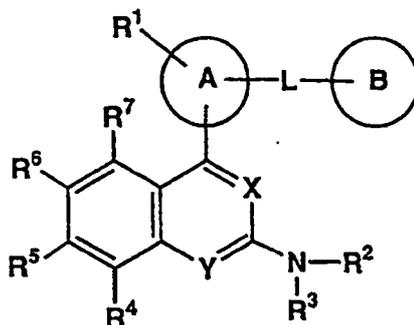
- Abdel-Hadi A.Z. et al., "Synthesis of New Quinoline Derivatives as Antimicrobial Agent", Pol. J. Pharmacol. - Pharm., Vol. 38, No. 1, (1992), págs. 99-106
- JP 58 088 369 & US 4 499 092
- 40 - JP 6 192 099 & EP 0 664 128
- JP 52 299 987 & EP 0 557 016 y
- WO 97/32853 A (Ciba Geigy AG [CH]; Manley Paul William [CH] 12 de septiembre de 1997 (1997-09-12)

se divulgan compuestos de quinazolina que son estructuralmente diferentes sin mencionar su uso como moduladores de PDE.

**Divulgación de la Invención**

45 En estas circunstancias, los autores de la presente invención realizaron amplios estudios con el propósito de proporcionar un inhibidor de PDE4 eficaz para las enfermedades inflamatorias y enfermedades inmunitarias. Como resultado, han descubierto que un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene una nueva estructura, sus sales o hidratos de los mismos, muestra actividad superior como un inhibidor de la PDE4, y que también es útil  
50 como un inhibidor de la producción de TNF $\alpha$ . Adicionalmente, los autores de la presente invención encontraron que el inhibidor de PDE4 de la presente invención tiene la acción de disminuir la glucemia y es útil como un agente profiláctico y terapéutico para la diabetes. Por tanto, han conseguido la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula, a sus sales e hidratos de los mismos y a un medicamento que comprende el mismo.



en la que el anillo A es un anillo hidrocarburo aromático que puede tener un heteroátomo, el anillo B representa:

- 5
- 1) un anillo hidrocarburo saturado que puede tener un grupo sustituyente,
  - 2) un anillo hidrocarburo insaturado que puede tener un grupo sustituyente,
  - 3) un anillo heterocíclico saturado que puede tener un grupo sustituyente o
  - 4) un anillo heterocíclico insaturado que puede tener un grupo sustituyente,

R<sup>1</sup> representa:

- 10
- 1) un átomo de hidrógeno,
  - 2) un átomo de halógeno,
  - 3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
  - 4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o
  - 5) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo acilo,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan:

- 15
- 1) un átomo de hidrógeno,
  - 2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 4) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente o
  - 5) un grupo acilo,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y representan:

- 20
- 1) un átomo de hidrógeno,
  - 2) un átomo de halógeno,
  - 3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
  - 4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 5) un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente,
  - 6) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 7) un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 8) un grupo aril alcoxi que puede tener un grupo sustituyente, o
  - 9) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 10) un grupo hidroxilo,
  - 11) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo acilo,
  - 12) un grupo nitro,
  - 13) un grupo ciano,
  - 14) un grupo carboxilo o
  - 15) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o
  - 16) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> adyacentes pueden combinarse para formar un anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y siendo el anillo un anillo que puede formar un anillo heterocíclico que contiene uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

L representa:

- 40
- 1) un enlace sencillo,
  - 2) un grupo alquilenilo C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 3) un grupo alqueniлено C<sub>2-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
  - 4) un grupo alquiniлено C<sub>2-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente, o
  - 5) un grupo representado por la fórmula -E-G- (en la que E representa:

- 5
- a) un átomo de oxígeno,
  - b) un átomo de azufre,
  - c) fórmula -CO-,
  - d) -SO-,
  - e) -SO<sub>2</sub>-,
  - f) -N(R<sup>8</sup>)- (en la que R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo acilo),
  - g) -N(R<sup>9</sup>)-CO- (en la que R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>) o
  - h) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- que puede tener un grupo sustituyente (en la que m es un número entero de 0 a 6), y

G representa:

- 10
- a) un grupo sulfonilo,
  - b) fórmula -N(R<sup>10</sup>)- (en la que R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo acilo), o
  - c) (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (en la que n es un número entero de 0 a 6)), y X e Y son ambos átomos de nitrógeno.

15

Además, la presente invención proporciona un inhibidor de fosfodiesterasa-4 que comprende el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que se ha mencionado anteriormente, su sal o hidratos del mismo. Además, proporciona un inhibidor de producción de TNF $\alpha$ , que comprende el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que se ha mencionado anteriormente, su sal o hidratos del mismo. Además, proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que se ha mencionado anteriormente, su sal o hidratos del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, proporciona el uso del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que se ha mencionado anteriormente, su sal o hidratos del mismo en la producción de un inhibidor de fosfodiesterasa-4.

20

La presente invención también incluye un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno mostrado en el siguiente modo, su sal o hidratos del mismo.

Es decir, en la fórmula,

25 el anillo A es un grupo arilo monocíclico o bicíclico que puede tener un grupo sustituyente y un heteroátomo, el anillo B representa:

- 1) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente y un heteroátomo, o
- 2) un grupo cicloalquilo insaturado monocíclico o bicíclico que puede tener un grupo sustituyente y un heteroátomo,

R<sup>1</sup> representa:

- 30
- 1) un átomo de hidrógeno,
  - 2) un átomo de halógeno,
  - 3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
  - 4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o
  - 5) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o grupo acilo,

35 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan:

- 40
- 1) un átomo de hidrógeno,
  - 2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
  - 3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
  - 4) un grupo alqueno C<sub>2-4</sub>, o
  - 5) un grupo acilo,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y representan:

- 45
- 1) un átomo de hidrógeno,
  - 2) un átomo de halógeno,
  - 3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
  - 4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
  - 5) un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente,
  - 6) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
  - 7) un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>,
  - 8) un grupo aril alcoxi que puede tener un grupo sustituyente,
  - 9) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>,
  - 10) un grupo hidroxilo,
  - 11) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo acilo,
  - 12) un grupo nitro,
  - 13) un grupo ciano,
  - 14) un grupo carboxilo o
  - 15) un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, o
- 50
- 55

16)  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  vecinos pueden combinarse para formar un anillo alquileo dioxo que puede estar sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ,

L representa:

- 5
- 1) un grupo alquileo  $C_{1-6}$  que puede tener un grupo sustituyente,
  - 2) un grupo alquilenilo  $C_{2-6}$  que puede tener un grupo sustituyente,
  - 3) un grupo alquínileno  $C_{2-6}$  que puede tener un grupo sustituyente, o
  - 4) fórmula -E-G-, (en la que E representa:

- 10
- a) un átomo de oxígeno,
  - b) un átomo de azufre que puede oxidarse,
  - c) un grupo alquileo representado por la fórmula  $-(CH_2)_m-$  que puede tener un grupo sustituyente, en la que m es 0 o un número entero de 1 a 6,
  - d) un grupo mostrado en la fórmula -CO-,
  - e) un grupo representado por la fórmula  $-N(R^8)-$  (en la que

$R^8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo acilo) o

- 15
- f) un grupo representado por la fórmula  $-N(R^9)-$  (en la que

$R^9$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y

G representa:

- 20
- a) un grupo sulfonilo,
  - b) fórmula  $-N(R^{10})-$  (en la que  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo acilo), o
  - c) fórmula  $-N(CH_2)_n-$  (en la que n es 0 o un número entero de 1 a 6), con la condición de que cuando tanto E como G sean grupo alquileo, L sea un grupo alquileo  $C_{1-6}$ ).

### **Descripción Detallada de la Invención**

25 La presente invención es como se ha descrito anteriormente, y preferentemente es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno de la fórmula (I), en la que el anillo A es un anillo benceno o piridina que puede tener un grupo sustituyente; y el anillo B es un anillo hidrocarburo insaturado que puede tener un grupo sustituyente o un anillo heterocíclico insaturado que puede tener un grupo sustituyente, su sal o hidratos del mismo, y es un medicamento que comprende el mismo.

30 Más preferentemente, es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno de la fórmula (I), en la que el anillo A es un anillo benceno o piridina que puede tener un grupo sustituyente; el anillo B es un anillo hidrocarburo aromático que puede tener un grupo sustituyente o un anillo heterocíclico aromático que puede tener un grupo sustituyente; L es un enlace sencillo, grupo alquileo  $C_{1-6}$ , grupo alquilenilo  $C_{2-6}$ , grupo alquínileno  $C_{2-6}$ , la fórmula  $-N(R^8)-co-(CH_2)_1-$  (en la que  $R^8$  tiene los mismos significados que se han definido anteriormente y 1 es un número entero de 0 a 6),  $-N(R^8)-SO_2-$  (en la que  $R^8$  tiene los mismos significados que se han definido anteriormente),  $-N(R^8)-(CH_2)_1-$  (en la que  $R^8$  y 1 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) o  $-CO-N(R^{10})-$  (en la que  $R^{10}$  tiene los mismos significados que se han definido anteriormente); y tanto X como Y son átomos de nitrógeno, su sal o hidratos del mismo, y es un medicamento que comprende los mismos.

40 Además, preferentemente, es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno de la fórmula (I), en la que el anillo A es un anillo benceno o piridina; el anillo B es un anillo hidrocarburo  $C_{3-7}$  que puede tener un grupo sustituyente, un anillo benceno que puede tener un grupo sustituyente, un anillo naftaleno que puede tener un grupo sustituyente, un anillo piridina que puede tener un grupo sustituyente, un anillo pirrol que puede tener un grupo sustituyente, un anillo quinolina que puede tener un grupo sustituyente, un anillo imidazopiridina que puede tener un grupo sustituyente, un anillo isoindol, un anillo ftalimida o un anillo benceno que puede estar sustituido con un grupo alquileo dioxo; L es un enlace sencillo,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ , la fórmula  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$  o  $-NH-SO_2-$ ; tanto X como Y son átomos de nitrógeno;  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; tanto  $R^4$  como  $R^7$  son átomos de hidrógeno,  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y representan un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo cicloalcoxi  $C_{3-7}$  que puede tener un grupo sustituyente, un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente o un grupo aril alcoxi, su sal o hidratos del mismo, y es un medicamento que comprende los mismos.

50 En la memoria descriptiva, las fórmulas estructurales de estos compuestos pueden, por comodidad, indicar un determinado isómero, pero la presente invención incluye cada isómero posible, tal como un isómero geométrico, isómero óptico, estereoisómero y tautómero en base a un carbono asimétrico, que puede aparecer en las estructuras de estos compuestos, y mezclas de dichos isómeros, y no se limita a las fórmulas mostradas por comodidad.

En lo sucesivo en el presente documento, las palabras y expresiones usadas en la memoria descriptiva se describen

en más detalle.

En la fórmula (I), la expresión "que puede tener un grupo sustituyente" en la definición del anillo A significa que el anillo A puede estar sustituido con un grupo sustituyente, tal como un grupo hidroxilo; grupo tiol; grupo nitro; grupo morfolino; grupo tiomorfolino; un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo; un grupo nitrilo; grupo azida; grupo formilo; grupo alquilo, tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo y grupo butilo; grupo alquenilo, tal como grupo vinilo, grupo alilo y grupo propenilo; grupo alquinilo, tal como grupo etinilo, grupo butinilo y grupo propargilo; grupo alcoxi, tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi y grupo butoxi que corresponden a un grupo alquilo inferior; grupo halogenoalquilo, tal como grupo fluorometilo, grupo difluorometilo, grupo trifluorometilo y grupo halogenoetilo; grupo hidroxialquilo, tal como grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo y grupo hidroxipropilo; grupo guanidino; grupo formimidoilo; grupo acetoimidoilo; grupo carbamoilo; grupo tiocarbamoilo; grupo carbamoil alquilo, tal como grupo carbamoil metilo y grupo carbamoil etilo; grupo alquil carbamoilo, tal como grupo metil carbamoilo y grupo dimetil carbamoilo; grupo alcanoilo, tal como grupo acetilo; grupo amino; grupo alquil amino, tal como grupo metil amino, grupo etil amino y grupo isopropil amino; grupo dialquil amino, tal como grupo dimetil amino, grupo metil etil amino y grupo dietil amino; grupo amino alquilo, tal como grupo amino metilo, grupo amino etilo y grupo amino propilo; grupo carboxi; grupo alcoxicarbonilo, tal como grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo y grupo propoxicarbonilo; grupo alcoxicarbonil alquilo, tal como grupo metoxicarbonil metilo, grupo etoxicarbonil metilo, grupo propoxicarbonil metilo, grupo metoxicarbonil etilo, grupo etoxicarbonil etilo y grupo propoxicarbonil etilo; grupo alquiloalquilo, tal como grupo metiloximetilo, grupo metiloxietilo, grupo etiloximetilo y grupo etiloxietilo; grupo alquiloalquilo, tal como grupo metiltiommetilo, grupo metiltioetilo, grupo etiltiommetilo y grupo etil-tioetilo; grupo aminoalquil aminoalquilo, tal como grupo aminometil aminometilo y grupo aminoetil aminoetilo; grupo alquilo carbonilo, tal como grupo metil carbonilo, grupo etil carbonilo y grupo isopropil carbonilo; grupo cicloalcoxi, tal como grupo ciclopropoxi, grupo ciclobutoxi, grupo ciclopentoxi y grupo ciclohexanoxi; grupo arilalcoxi, tal como grupo fenoxi, grupo benciloxi y grupo fenetilo; grupo arilalcoxi alcoxi alquilo, tal como grupo benciloxi metil oximetilo y grupo benciloxi etilo; grupo hidroxialcoxi alquilo, tal como grupo hidroxietiloximetilo y grupo hidroxietiloxietilo; grupo arilalcoxi alquilo, tal como grupo benciloximetilo, grupo benciloxietilo y grupo benciloxipropilo; grupo de amonio cuaternario, tal como grupo trimetil amonio, grupo metil etil metil amonio y grupo trietil amonio; grupo cicloalquilo, tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo; grupo cicloalquenilo, tal como grupo ciclopropenilo, grupo ciclobutenilo, grupo ciclopentenilo y grupo ciclohexenilo; grupo arilo, tal como grupo fenilo, grupo piridinilo, grupo tienilo, grupo furilo y grupo pirrolilo; grupo alquiltio, tal como grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio y grupo butiltio; grupo ariltio, tal como grupo feniltio, grupo piridiniltio, grupo tieniltio, grupo furiltio y grupo pirroliltio; grupo aril alquilo inferior, tal como grupo bencilo, grupo tritilo y grupo dimetoxi tritilo; grupo sulfonilo sustituido, tal como grupo sulfonilo, grupo mesilo y grupo p-tolueno sulfonilo; grupo ariloilo, tal como grupo benzoilo; grupo halogenoarilo, tal como grupo fluorofenilo y grupo bromofenilo; y grupo oxialcoxi, tal como grupo metileno dioxi.

En lo sucesivo en el presente documento, la expresión "puede tener un grupo sustituyente" en la memoria descriptiva tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El heteroátomo en la expresión "puede tener un heteroátomo" se refiere a un átomo de oxígeno, átomo azufre, átomo de nitrógeno, fósforo, antimonio, bismuto, silicio, germanio, estaño y plomo, preferentemente un átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, más preferentemente un átomo de nitrógeno.

En lo sucesivo en el presente documento, el heteroátomo en la expresión "puede tener un heteroátomo" en la memoria descriptiva tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

El anillo hidrocarburo aromático se refiere a un anillo benceno, anillo pentaleno, anillo indeno, anillo naftaleno, anillo azuleno, anillo heptaleno y anillo benzociclocteno. El anillo arilo se refiere a grupos en base a los anillos hidrocarburo aromáticos que se han mencionado anteriormente.

La expresión "anillo hidrocarburo aromático que puede tener un heteroátomo" se refiere a un anillo heterocíclico aromático, es decir, un anillo hidrocarburo aromático en el que cualquiera de 1 a 4 átomos de carbono en un anillo hidrocarburo aromático que tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente puede ser un heteroátomo. Los ejemplos de dichos anillos heterocíclicos aromáticos incluyen un anillo piridina, anillo pirrol, anillo imidazol, anillo pirazol, anillo pirazina, anillo pirimidina, anillo piridazina, anillo tiofeno, anillo furano, anillo pirano, anillo isotiazol, anillo isoxazol, anillo furazano, anillo indolizina, anillo indol, anillo isoindol, anillo indazol, anillo purina, anillo quinolidina, anillo isoquinolina, anillo ftalazina, anillo naftilidino, anillo quinoxalina, anillo quinazolina, anillo cinolina, anillo pteridina, anillo benzotiofeno, anillo isobenzofurano, anillo benzoxazol, anillo benziazol, anillo benztiadiazol, anillo bencimidazol, anillo imidazopiridina, anillo pirrolopiridina, anillo pirrolopirimidina y anillo piridopirimidina, entre los que se prefiere un anillo piridina, anillo pirimidina, anillo imidazol y anillo quinolina.

En la memoria descriptiva, el grupo heteroarilo se refiere a grupos en base a los anillos heterocíclicos aromáticos que se han mencionado anteriormente.

En la fórmula (I), la expresión "anillo hidrocarburo saturado C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente" en el anillo B se refiere, por ejemplo, a anillos de 3 a 7 miembros, tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano, y estos anillos hidrocarburo pueden tener grupos sustituyentes que tienen los mismos significados

que se han definido anteriormente.

En la memoria descriptiva, el grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$  se refiere a grupos en base a los anillos hidrocarburo saturados  $C_{3-7}$  que se han mencionado anteriormente.

5 El anillo heterocíclico saturado se refiere a anillos en los que cualquiera de 1 a 4 átomos de carbono en los anillos hidrocarburo saturados  $C_{3-7}$  que se han mencionado anteriormente es un heteroátomo, y los ejemplos de dichos anillos incluyen aziridina, pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, piperazina, morfina, oxisilano y oxatolano. Estos anillos heterocíclicos saturados pueden tener grupos sustituyentes que tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

10 La expresión "anillo hidrocarburo insaturado que puede tener un grupo sustituyente" se refiere a un anillo hidrocarburo saturado  $C_{3-7}$  que tiene los mismos significados que se han definido anteriormente, con la excepción de que el anillo tiene un doble enlace carbono-carbono, y los ejemplos de dichos anillos incluyen anillos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos insaturados, tales como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno o anillos hidrocarburo aromáticos que tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 El anillo heterocíclico insaturado se refiere a un anillo hidrocarburo insaturado que tiene los mismos significados que se han definido anteriormente, con la excepción de que cualquiera de 1 a 4 átomos de carbono en el mismo es un heteroátomo, y los ejemplos de dichos anillos incluyen los mismos anillos heterocíclicos aromáticos que se han definido anteriormente y anillos condensados insaturados, tales como ftalimida y succinimida. Estos anillos heterocíclicos insaturados pueden tener grupos sustituyentes que tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

20 En la expresión "puede estar sustituido con un átomo de halógeno" en  $R^1$  en la fórmula (I), el átomo de halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo, yodo.

En lo sucesivo en el presente documento, el átomo de halógeno en la memoria descriptiva tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

25 Los ejemplos del grupo alquilo  $C_{1-6}$  incluyen grupos alquilo  $C_{1-6}$  lineales o ramificados, tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo sec-propilo, grupo n-butilo, grupo i-butilo, grupo sec-butilo, grupo t-butilo, grupo n-pentilo, grupo i-pentilo, grupo sec-pentilo, grupo t-pentilo, grupo n-hexilo, grupo i-hexilo, grupo 1,2-dimetil propilo, grupo 2-etil propilo, grupo 1-metil-2-etil propilo, grupo 1-etil-2-metil propilo, grupo 1,1,2-trimetil propilo, grupo 1,2,2-trimetil propilo, grupo 1,1-dimetil butilo, grupo 2,2-dimetil butilo, grupo 2-etil butilo, grupo 1,3-dimetil butilo, grupo 2-metil pentilo y grupo 3-metil pentilo, preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo sec-propilo, grupo t-propilo, grupo n-butilo, grupo i-butilo, grupo sec-butilo, grupo n-pentilo, grupo i-pentilo, grupo sec-pentilo, grupo t-pentilo, grupo n-hexilo, grupo i-hexilo, grupo 1,2-dimetil propilo, grupo 2-etil propilo, grupo 1,1-dimetil butilo, grupo 2,2-dimetil butilo, grupo 2-etil butilo, grupo 1,3-dimetil butilo, grupo 2-metil pentilo y grupo 3-metil pentilo, más preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo sec-propilo, grupo n-butilo, grupo i-butilo, grupo sec-butilo, grupo t-butilo, grupo 1,2-dimetil propilo, grupo 2-etil propilo, grupo 1,1-dimetil butilo, grupo 2,2-dimetil butilo, grupo 2-etil butilo y grupo 1,3-dimetil butilo, además, preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo t-propilo, grupo 1,2-dimetil propilo y grupo 2-etil propilo, y mucho más preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo y grupo sec-propilo.

40 En lo sucesivo en el presente documento, el grupo alquilo  $C_{1-6}$  en la memoria descriptiva tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

45 El "grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un átomo de halógeno" se refiere al grupo alquilo  $C_{1-6}$  que se ha definido anteriormente, con la condición de que cualquiera de los átomos de carbono en el mismo pueda estar sustituido con el átomo de halógeno que se ha definido anteriormente, y los ejemplos de tales grupos incluyen un grupo trifluorometilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 1,2-dicloroetilo, grupo 2-bromoetilo, grupo 3-bromo-propilo, grupo 3,3,3-trifluoropropilo, grupo 4-clorobutilo, grupo 1,1-dimetil-3-cloroetilo y grupo 2,2-dimetil-4-bromobutilo.

En la memoria descriptiva, el "grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un átomo de halógeno" tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

50 El grupo alcoxi  $C_{1-6}$  incluye grupos alcoxi que corresponden a los grupos alquilo  $C_{1-6}$  que se han definido anteriormente, y específicamente, este grupo incluye un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo i-propoxi, grupo sec-propoxi, grupo n-butoxi, grupo i-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo t-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo i-pentiloxi, grupo sec-pentiloxi, grupo t-pentiloxi, grupo n-hexiloxi, grupo i-hexiloxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 2-etilpropoxi, grupo 1-metil-2-etilpropoxi, grupo 1-etil-2-metilpropoxi, grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, grupo 1,2,2-trimetilpropoxi, grupo 1,1-dimetilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 2-etilbutoxi, grupo 1,3-dimetilbutoxi, grupo 2-metil-pentiloxi y grupo 3-metilpentiloxi. La expresión "grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un átomo de halógeno" se refiere a un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  en el que cualquiera de los átomos de carbono puede estar sustituido con el átomo de halógeno que se ha definido anteriormente, y los ejemplos de tales grupos incluyen un grupo

trifluorometoxi, grupo 2-cloroetoxi, grupo 1,2-dicloroetoxi, grupo 2-bromoetoxi, grupo 3-bromopropiloxi, grupo 3,3,3-trifluoropropiloxi, grupo 4-clorobutiloxi, grupo 1,1-dimetil-3-cloroetoxi y grupo 2,2-dimetil-4-bromobutiloxi.

En la memoria descriptiva, el "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno" tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 5 En la expresión "puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o grupo acilo", el grupo acilo incluye por ejemplo un grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo valerilo, grupo isovalerilo, grupo pivaloilo, grupo hexanoilo, grupo acrilóilo, grupo metacrilóilo, grupo crotonilo, grupo cloroformilo, grupo pivaloilo, grupo oxazol, grupo metoxalilo, grupo etoxalilo y grupo benzoílo.

10 En lo sucesivo en el presente documento, el grupo acilo en la memoria descriptiva tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

15 En la expresión "grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o grupo acilo", el grupo amino se refiere a un grupo amino que puede estar sustituido con el mismo grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o el mismo grupo acilo como se ha definido anteriormente, y los ejemplos de tales grupos incluyen un grupo N-formil amino, grupo N-acetil amino, grupo N-propionil amino, grupo N-pivaloil amino, grupo N-benzoil amino, grupo N-metil-N-formil amino, grupo N-metil-N-benzoil amino, grupo N-metil amino, grupo N,N-dimetil amino, grupo N-metil-N-etil amino, grupo N-(n-propil) amino, grupo N-(i-propil) amino y grupo N-(t-butil) amino.

En lo sucesivo en el presente documento, el "grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o grupo acilo" en la memoria descriptiva tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

20 En la fórmula (I), el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno", el "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" y el "grupo acilo" en la definición de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Específicamente, el "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" se refiere a, por ejemplo, un grupo vinilo, grupo alilo, grupo isopropenilo, grupo 1-propeno-2-ilo, grupo 1-buten-1-ilo, grupo 1-buten-2-ilo, grupo 1-buten-3-ilo, grupo 2-buten-1-ilo y grupo 2-buten-2-ilo.

25 En la fórmula (I), el "átomo de halógeno", el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado que puede estar sustituido con un átomo de halógeno", el "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", el "grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente", el "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno" y el "grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o grupo acilo" tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

30 La expresión "grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>" se refiere a grupos cicloalcoxi que corresponden a los grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que se han definido anteriormente, y los ejemplos incluyen un grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi, grupo ciclopentiloxi y grupo ciclohexiloxi.

La expresión "grupo aril alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene los mismos significados que se han definido anteriormente, con la excepción de que está sustituido con un grupo arilo que tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

35 La expresión "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>" se refiere a grupos alquiltio que corresponden a los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que se han definido anteriormente, y los ejemplos incluyen un grupo metil tio, grupo etil tio, grupo n-propil tio, grupo i-propil tio, grupo sec-propil tio, grupo n-butil tio, grupo i-butil tio, grupo sec-butil tio, grupo t-butil tio, grupo 1,2-dimetil propil tio, grupo 2-etil propil tio, grupo 1,1-dimetil butil tio, grupo 2,2-dimetil butil tio, grupo 2-etil butil tio y grupo 1,3-dimetil butil tio.

40 La expresión "grupo alcoxi carbonilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a grupos alcoxi carbonilo que corresponden a los grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> que se han definido anteriormente, y los ejemplos incluyen un grupo metoxi carbonilo, grupo etoxi carbonilo, grupo n-propoxi carbonilo, grupo i-propoxi carbonilo, grupo sec-propoxi carbonilo, grupo n-butoxi carbonilo, grupo i-butoxi carbonilo, grupo 1,2-dimetil propoxi carbonilo y grupo 2-etil propoxi carbonilo.

45 La expresión "R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> vecinos pueden combinarse para formar un anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" significa que los grupos vecinos entre los grupos sustituyentes R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico que contiene uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y este anillo, junto con los átomos de carbono en el anillo benceno, forma un anillo de 5 a 7 miembros. Específicamente, un anillo de este tipo incluye anillos representados por la fórmula -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- (n es un número entero de 1 a 3), tal como un anillo 2,4-metileno dioxi como anillo de 5 miembros, anillo 2,5-etileno dioxi como anillo de 6 miembros y anillo 2,6-propileno dioxi como anillo de 7 miembros.

50 Además, estos anillos alquilenos dioxi pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>. El grupo alquilo C<sub>1-3</sub> corresponde al grupo alquilo C<sub>1-3</sub> fuera del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que se ha definido anteriormente, y los ejemplos incluyen un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo y grupo sec-propilo.

En la expresión "grupo alquilenos C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente" en la definición de L en la fórmula (I), el

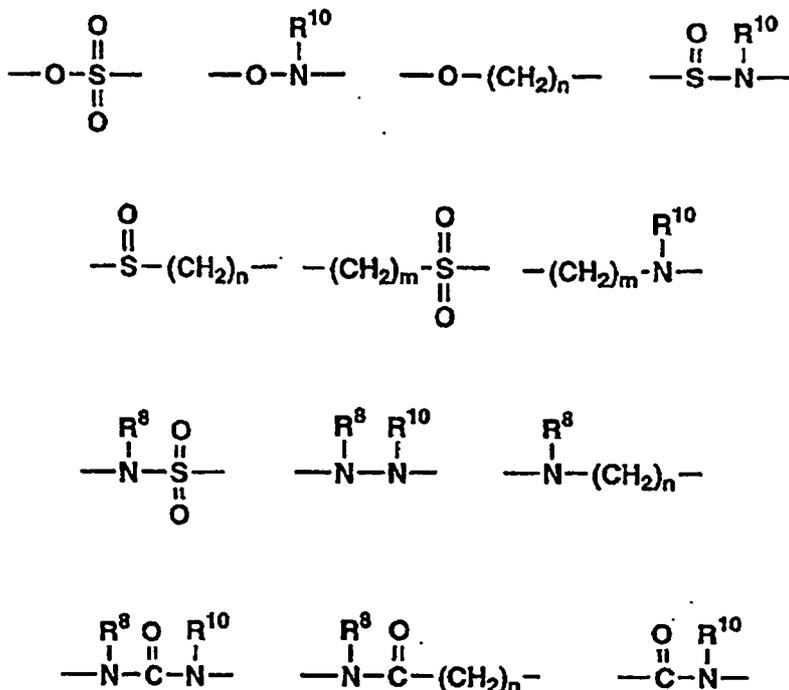
5 grupo alquileo se refiere a un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo saturado C<sub>1-6</sub> de cadena lineal eliminando un átomo de hidrógeno de cada uno de los átomos de carbono terminales del mismo. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo butileno, grupo pentileno y grupo hexileno, preferentemente grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo butileno y grupo pentileno, más preferentemente grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno y grupo butileno, además preferentemente grupo metileno y grupo etileno.

10 En la expresión "grupo alquencileno C<sub>2-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente", el grupo alquencileno se refiere a un grupo divalente, que de forma análoga al grupo alquileo que se ha descrito anteriormente, se obtiene a partir de un hidrocarburo insaturado C<sub>2-6</sub> de cadena lineal que tiene un doble enlace carbono-carbono eliminando un átomo de hidrógeno de cada uno de los átomos de carbono terminales del mismo. Los ejemplos específicos incluyen un grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butenileno, grupo pentenileno y grupo hexenileno, preferentemente grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butenileno y grupo pentenileno, más preferentemente grupo vinileno, grupo propenileno y grupo butenileno, además, preferentemente grupo vinileno y grupo propenileno.

15 En la expresión "grupo alquinileno C<sub>2-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente", el grupo alquinileno se refiere a un grupo divalente, que de forma análoga a los grupos que se han descrito anteriormente, se obtiene a partir de un hidrocarburo insaturado C<sub>2-6</sub> lineal que tiene un triple enlace carbono-carbono eliminando un átomo de hidrógeno de cada uno de los átomos de carbono terminales del mismo. Los ejemplos específicos incluyen un grupo etinileno, grupo propinileno, grupo butinileno, grupo pentinileno y grupo hexinileno, preferentemente grupo etinileno, grupo propinileno, grupo butinileno y grupo pentinileno, más preferentemente grupo etinileno, grupo propinileno y grupo butinileno, además, preferentemente grupo etinileno y grupo propinileno.

25 En la fórmula -E-G-, E se define que es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, la fórmula -CO-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>8</sup>)- (en la que, R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o grupo acilo), -N(R<sup>9</sup>)-CO- (en la que, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C<sub>1-6</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- que puede tener un grupo sustituyente (en el que, m es un número entero de 0 a 6), y G se define que es un grupo sulfonilo, la fórmula -N(R<sup>10</sup>)- (en la que, R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o grupo acilo) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (en la que, n es un número entero de 0 a 6).

Específicamente, pueden mencionarse las siguientes estructuras.



30 Cuando m es 0 en la definición anterior, E es un enlace sencillo a fin de que el anillo A se una directamente a G. Cuando n es 0, G es un enlace sencillo a fin de que el anillo B se una directamente a E. Cuando m y n son simultáneamente 0, L como un conjunto representa un enlace sencillo a fin de que el anillo A se una directamente al anillo B. L puede unirse a cualquier posición de los anillos A y B.

X e Y son los mismos o diferentes y representan un átomo de nitrógeno, =CH- o un átomo de carbono que puede

estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente. La expresión "puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a que el átomo de carbono puede estar sustituido con cualquiera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que se han definido anteriormente.

5 Sin embargo, los compuestos representados por la fórmula (I) no incluyen aquellos en los que X e Y son simultáneamente átomos de carbono que pueden estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, su sal o anhídridos de los mismos. El grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en este caso se refiere a grupos alquilo C<sub>1-3</sub> fuera de los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que se han definido anteriormente.

10 En la presente invención, las sales incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, carbonato y bicarbonato; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como acetato, maleato, tartrato y fumarato; sales de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como sulfonato de metano, sulfonato de trifluorometano, sulfonato de etano, sulfonato de benceno y sulfonato de tolueno; sales de aminoácidos, tales como alginato, aspartato y glutamato; sales de amina, tales como sal trimetil amina, sal trietilamina, sal procaína, sal piridina y sal fenetil bencil amina; sales de metales alcalinos, tales como sal sódica y sal potásica; y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal cálcica.

15 Aunque la dosis del medicamento de acuerdo con la presente invención varía dependiendo de la gravedad de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, forma de administración y el tipo de enfermedad, el medicamento se proporcionar a diario en una porción o en porciones divididas en una dosis diaria, por hombre, de normalmente aproximadamente de 30 µg a 10 g, preferentemente de 100 µg a 5 µg, más preferentemente de 100 µg a 100 mg para la administración oral, o aproximadamente de 30 µg a 1 g, preferentemente de 100 µg a 500 mg, más  
20 preferentemente de 100 µg a 30 mg para inyección.

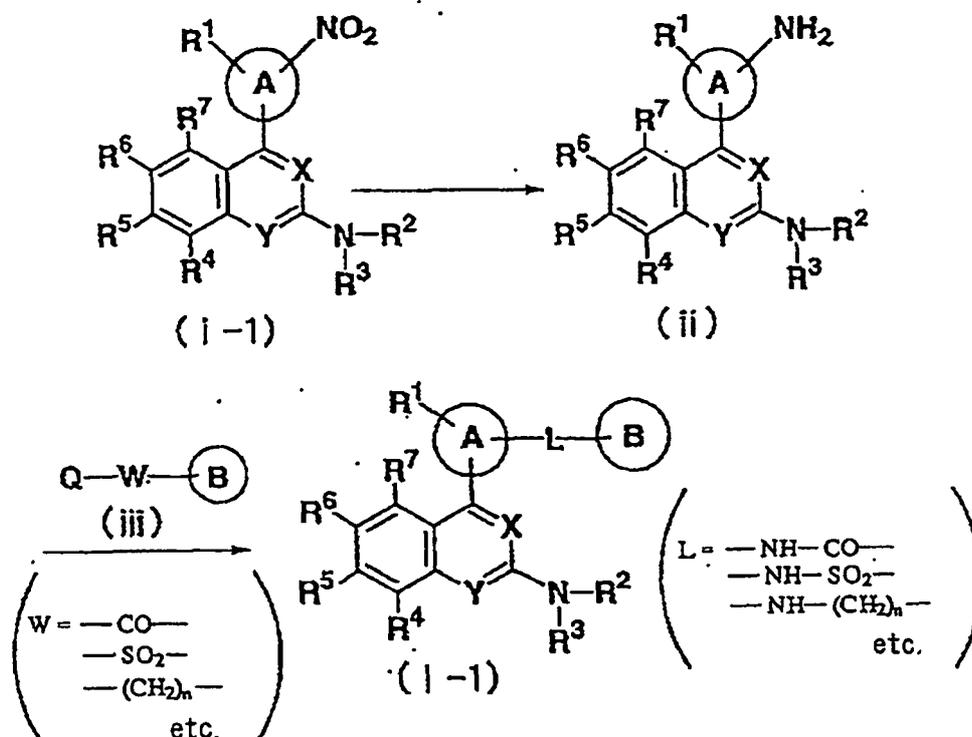
La forma de administración del compuesto de la presente invención no se limita particularmente y puede administrarse por vía oral o parenteral de una manera habitual. Por ejemplo, puede administrarse como una preparación farmacéutica en forma de, por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalaciones, supositorios, inyecciones, pomadas, pomadas oculares, gotas oculares, gotas nasales, gotas para los  
25 oídos, cataplasmas y lociones.

Estas preparaciones farmacéuticas se producen de una manera habitual mezclando los ingredientes que se usan generalmente como materiales de partida, en los que pueden usarse cargas, aglutinantes, lubricantes, agentes colorantes, correctores del sabor y el olor que se usan habitualmente y como estabilizadores, emulsionantes, promotores de la absorción, tensioactivos, ajustadores del pH, conservantes y antioxidantes según sea necesario  
30 para la fabricación farmacéutica.

Estos ingredientes incluyen por ejemplo aceites animales y vegetales, tales como aceite de semilla de soja, sebo y glicérido sintético; hidrocarburos, tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites de éster, tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores, tales como alcohol cetostearilo y alcohol behenilo; resina de silicio; aceite de silicio; tensioactivos, tales como éster graso de polioxietileno, éster graso de sorbitán, éster graso de glicerina, éster graso de polioxietileno sorbitán, aceite endurecido con polioxietileno y copolímero de bloque de polioxietileno polioxipropileno; polímeros solubles en agua, tales como hidroetil celulosa, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinil pirrolidona y metil celulosa; alcoholes inferiores, tales como etanol e isopropanol; alcoholes polivalentes, tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares, tales como glucosa y sacarosa; y polvo inorgánico, tal como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio, y agua pura.  
40

Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula (I) pueden producirse de la siguiente manera.

## Procedimiento de Producción 1



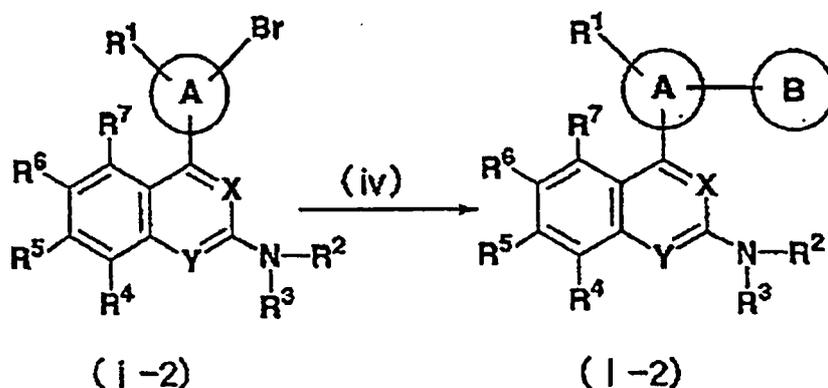
En el que, X, Y,  $R^1$  a  $R^7$ , anillo A, anillo B y L tienen los mismos significados que se han definido anteriormente. Q se refiere a un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo y yodo, o un grupo hidroxilo. En el Procedimiento de Producción 1, el Compuesto (I-1) que tiene un grupo nitro se convierte mediante una reacción de reducción en una amina (ii), y después (ii) se hace reaccionar con (iii) para dar el Compuesto (I-1) en el que L es por ejemplo  $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$  ( $\text{R}^9$  y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente),  $-\text{N}(\text{R}^8)-\text{SO}_2-$  ( $\text{R}^8$  tiene los mismos significados que se han definido anteriormente),  $-\text{N}(\text{R}^8)-(\text{CH}_2)_n-$  ( $\text{R}^8$  y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), etc.

La reacción de reducción para la obtención de (ii) a partir de (i-1) puede realizarse, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica con un catalizador, reducción con un metal, tal como hierro y una sal de metales, o mediante un compuesto de complejo metal-hidrógeno que tiene un ácido de Lewis o una sal de metales combinados con borohidruro sódico, entre los que es más preferente la hidrogenación catalítica de una manera habitual cuando el compuesto tiene grupos sustituyentes que son estables incluso en la hidrogenación catalítica. En el caso de hidrogenación catalítica, puede usarse cualquier catalizador de metales, tal como polvo de paladio al 10%-carbono (hidrato), que permita que la reacción continúe. El disolvente usado puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, puede mencionarse un disolvente de tipo alcohol, tal como etanol, un disolvente de tipo éter, tal como tetrahidrofurano o un disolvente mixto del mismo. Añadiendo una amina terciaria, tal como trietilamina, también pueden obtenerse adicionalmente buenos resultados. Si (I-1) tiene grupos sustituyentes que no son adecuados para la hidrogenación catalítica, es preferente la reducción del mismo con un metal, tal como hierro.

Los ejemplos preferentes de (iii) son compuestos de ácido carboxílico y compuestos de ácido sulfónico que tienen un grupo de eliminación Q y un anillo que corresponde al anillo B. Por ejemplo, un compuesto de cloruro de carbonilo o un compuesto de ácido carboxílico que corresponde al anillo B se deja reaccionar a temperatura ambiente a  $60^\circ\text{C}$  durante 0,5 a 6 horas en presencia de una base orgánica, tal como piridina y cualquier sal, tal como carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de bario, por lo que puede obtenerse el Compuesto (I-1) en el que L es  $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$  ( $\text{R}^9$  y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente). En otros casos en los que (iii) es un compuesto de haluro de alquilo, un compuesto de cloruro de sulfonilo, un compuesto de isocianato, un compuesto de 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano o un compuesto de carbaldehído ftálico, cada uno de estos compuestos se hace reaccionar con (ii) por lo que el Compuesto (I-1) puede obtenerse en forma de su correspondiente compuesto alquil amino, compuesto sulfonamida, compuesto ureido, compuesto pirólilo o compuesto isoindolinilo. El disolvente de reacción incluye, por ejemplo, disolventes de tipo éter, tal como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidina, y un disolvente mixto del mismo, y la reacción puede realizarse en ausencia de un disolvente. (I-1) también puede producirse haciendo reaccionar (ii) con el compuesto de ácido carboxílico en presencia de un agente deshidratante y de condensación y según sea necesario, una amina terciaria, tal como trietilamina. En este caso, pueden obtenerse además buenos resultados añadiendo,

por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol. El agente deshidratante y de condensación incluye, por ejemplo, clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y dicitclohexil carbodiimida, y el disolvente incluye por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona.

#### Procedimiento de Producción 2



5

El Compuesto (I), en el que L es un enlace sencillo, un grupo alquilenilo C<sub>2-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente o un grupo alquinileno C<sub>2-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente, puede producirse mediante el Procedimiento de Producción 2 que se ha mostrado anteriormente. En este esquema de reacción, el Compuesto (iv) se refiere a ácido bórico, dialcoxi borano, dialquilo borano y un compuesto de trialquil estaño, todos los cuales tienen un anillo que corresponde al anillo B, o el alqueno correspondiente o el alquino correspondiente.

10

En este procedimiento, (i-2) se hace reaccionar con (iv) en presencia de un catalizador. La reacción se realiza de aproximadamente 40 a 80 °C durante aprox. 1 a 24 horas en una corriente de nitrógeno, en la que puede usarse cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, un disolvente de 2 fases compuesto de un disolvente orgánico, tal como tolueno, tetrahidrofurano y un disolvente mixto del mismo y carbonato sódico acuoso 2 M, y un disolvente mixto de dimetilformamida y trietilamina. Como catalizador, puede usarse cualquier complejo de paladio que permita que la reacción continúe, y se usa preferentemente *tetraquis*(trifenilo fosfina) paladio o cloruro de bis (trifenilo fosfina) paladio. Añadiendo yoduro de cobre, etc., dependiendo del caso, pueden obtenerse además buenos resultados.

15

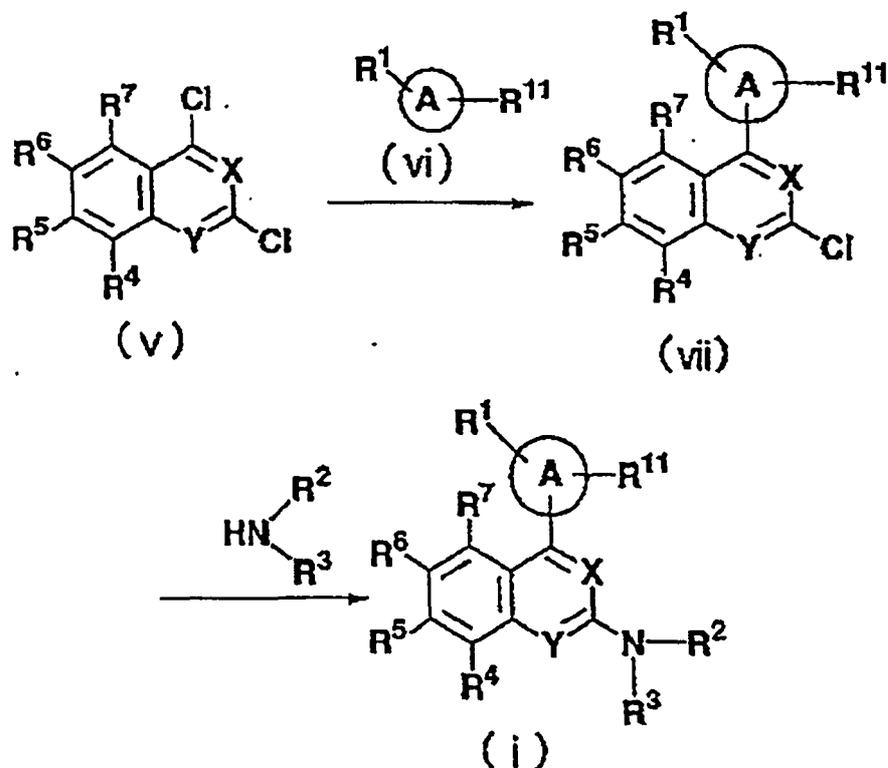
El Compuesto (I-2) obtenido en este procedimiento de producción puede convertirse fácilmente en el Compuesto (I), en el que L es una cadena alquilenilo. Es decir, el Compuesto (I-2) en el que L es una cadena alquinileno se somete a una reacción habitual conocida de reducción -C≡C-, por ejemplo, una reacción con un catalizador de Lindlar/trietilamina, etc., por lo que puede obtenerse fácilmente el Compuesto (I) que tiene la cadena alquilenilo deseada.

20

Los Compuestos (i-1) y (i-2) en los Procedimientos de Producción 1 y 2 pueden producirse en los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. Uno de dichos procedimientos es el Procedimiento de Producción 3 que se muestra a continuación.

25

## Procedimiento de Producción 3

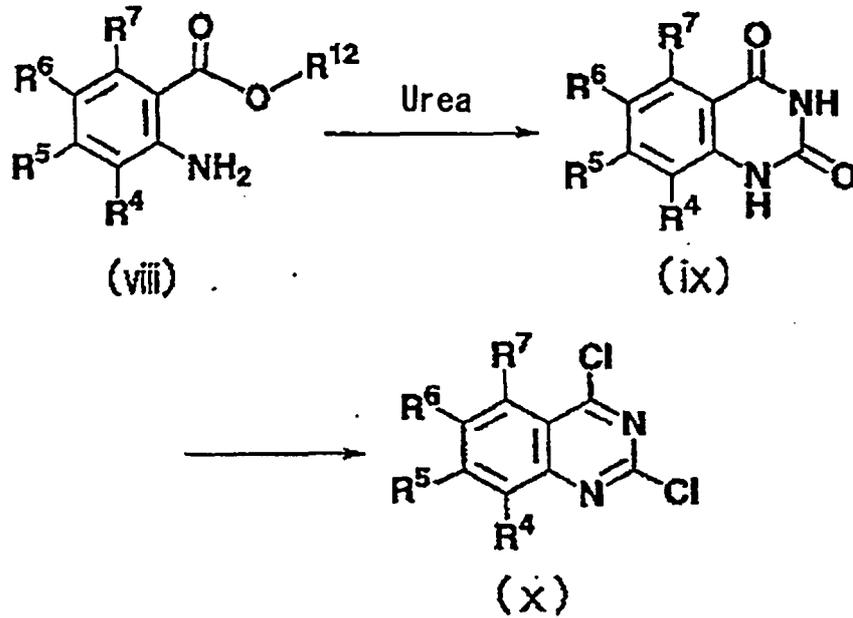


El Procedimiento de Producción 3 es un procedimiento en el que (v) se hace reaccionar en presencia de un catalizador con (vi), es decir, ácido bórico, dialcoxi borano, dialquilo borano o un compuesto de trialquil estaño, produciendo de esta manera (vii), y después (vii) se hace reaccionar con una amina para producir el producto deseado (i). En el esquema de reacción, R<sup>11</sup> significa un grupo sustituyente, tal como grupo nitro grupo y un átomo de halógeno.

Como catalizador en la reacción de (v) con (vi), puede usarse un complejo no valente o divalente de paladio, tal como *tetraquis* (trifenilo fosfina) paladio. La reacción puede realizarse en un disolvente de dos fases de un disolvente orgánico y carbonato sódico acuoso 2 M en una corriente de nitrógeno de aproximadamente 40 a 80 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas. Puede usarse cualquier disolvente que no afecte a la reacción como disolvente orgánico, y por ejemplo, pueden mencionarse tolueno, tetrahidrofurano y disolventes mixtos de los mismos. La reacción entre (vii) y la amina puede realizarse de una manera habitual con o sin el disolvente de aproximadamente 60 a 180 °C durante aprox. 1 a 24 horas. En este caso, puede usarse cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y preferentemente los ejemplos incluyen disolventes de tipo alcohol, tales como alcohol isopropílico, disolventes de tipo éter, tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidina, y disolventes mixtos de los mismos. En esta reacción, pueden obtenerse además buenos resultados añadiendo sales, tales como carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de bario, y aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropil etilamina y DBU, entre las cuales se usan preferentemente aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropil etilamina y DBU.

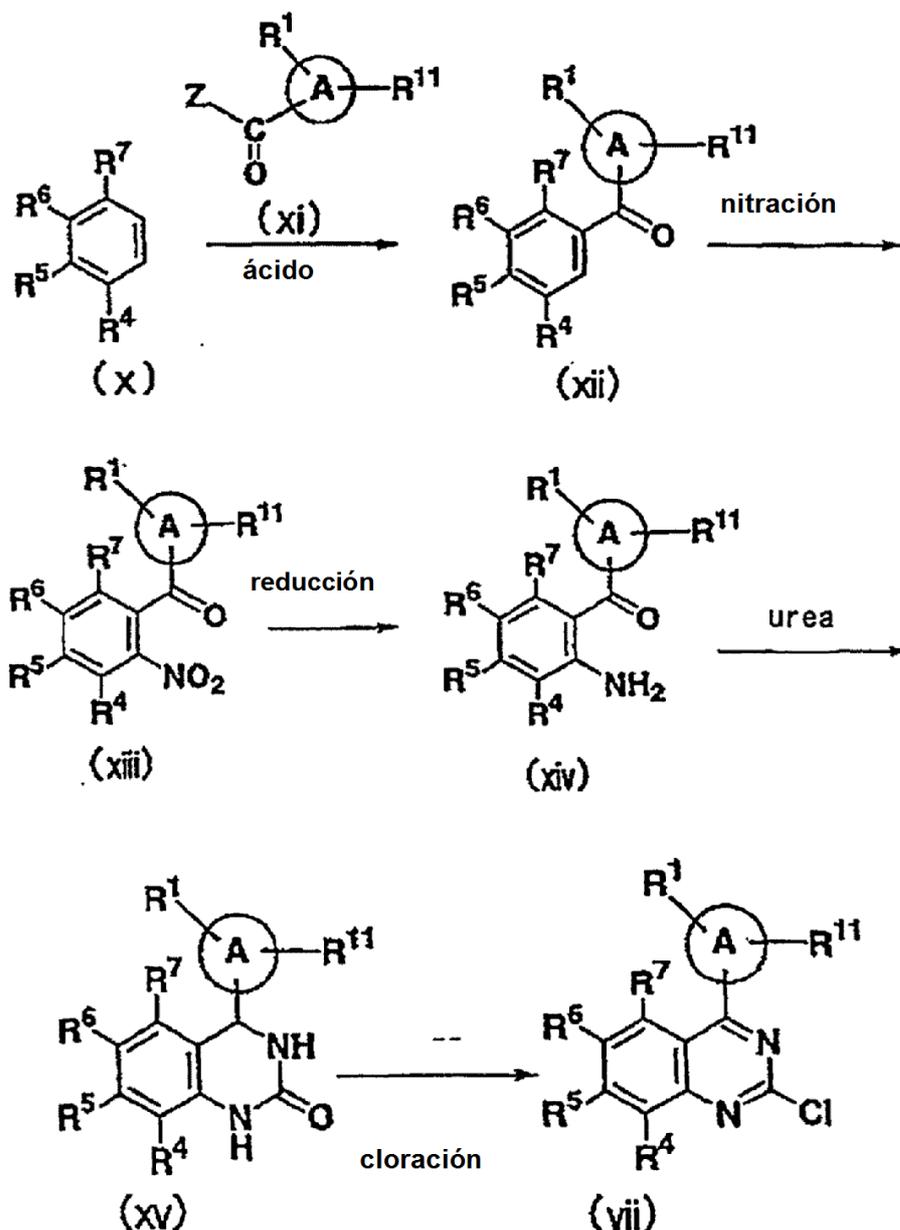
En el caso de (v) en el que tanto X como Y son átomos de nitrógeno, puede producirse el compuesto de quinazolina (x) correspondiente a (v) mediante el Procedimiento de Producción 4 que se muestra a continuación.

## Procedimiento de Producción 4



- En este procedimiento de producción, se trata un producto de reacción (ix) obtenido a partir de (viii) y urea con un reactivo de cloración, produciendo de este modo (v). En el presente documento,  $R^{12}$  puede ser un grupo, tal como un grupo alquilo  $C_{1-6}$  en la medida en que  $-OR^{12}$  pueda funcionar como un grupo de eliminación. La reacción de (viii) con urea puede realizarse con o sin un disolvente, tal como N-metil-2-pirrolidinona. En la reacción de obtención de (v) a partir de (ix), puede usarse, por ejemplo, un reactivo de cloración, tal como oxiclورو de fósforo y pentaclورو de fósforo, y esta reacción puede realizarse en un disolvente, tal como amina terciaria, por ejemplo, diisopropil etilamina o N,N-dimetilformamida, que no afecta negativamente a la reacción.
- 10 En el caso de (vii), en el que tanto X como Y son átomos de nitrógeno, su compuesto de quinazolina correspondiente puede producirse en el Procedimiento de Producción 5 que se muestra a continuación.

## Procedimiento de Producción 5



R<sup>11</sup> en (xi) tiene los mismos significados que se han definido anteriormente. El acoplamiento de (x) con (xi) se realiza en presencia de un ácido, tal como ácido de Lewis en cualquier disolvente que no afecte a la reacción. (xi) representa un haluro de aril carbonilo que puede tener un grupo sustituyente, o su ácido carboxílico, o haluro heteroaril carbonilo que puede tener un grupo sustituyente, o sus ácidos carboxílicos. Como el ácido de Lewis puede usarse, por ejemplo, tetracloruro de estaño. El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente de tipo halógeno, tal como diclorometano.

(xiii) se obtiene por nitración de (xii) con un agente de nitración, tal como ácido nítrico, un ácido mixto que consiste en ácido nítrico y ácido sulfúrico, nitratos de metales, tales como nitrato sódico y nitrato de cobre, acetil nitrato, o sales de nitronio, tales como tetrafluorborato de nitronio. Como el agente de nitración, se prefiere particularmente nitrato de cobre. El disolvente usado puede ser cualquier disolvente, tal como anhídrido acético, que permite que la reacción continúe.

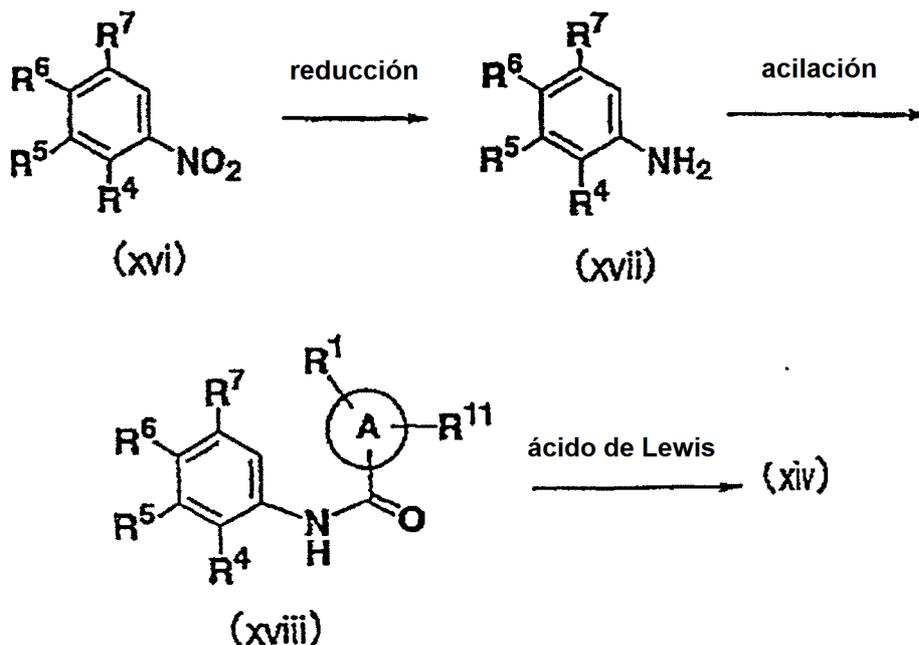
La reacción de reducción de convertir (xiii) en (xiv) puede realizarse de la misma manera que en la reacción de reducción de (I-1) en el Procedimiento de Producción 1. La reacción de (xiv) con urea puede realizarse en una solución o suspensión con o sin el disolvente de aproximadamente 150 a 200 °C durante aprox. 1 a 6 horas. El

disolvente es preferentemente, por ejemplo, N-metil-2-pirrolidinona, etc.

La reacción de obtención de (xvi) a partir de (xv) puede realizarse de una manera habitual tratando (xv) con oxiclورو de fósforo o pentaclورو de fósforo. Aunque puede usarse cualquier disolvente que no afecte a la reacción, se usa preferentemente aminas terciarias, tales como diisopropil etilamina o N,N-dimetilformamida.

- 5 El compuesto (xiv) que se ha mencionado anteriormente también puede producirse en el Procedimiento de Producción 6 que se muestra a continuación.

Procedimiento de Producción 6

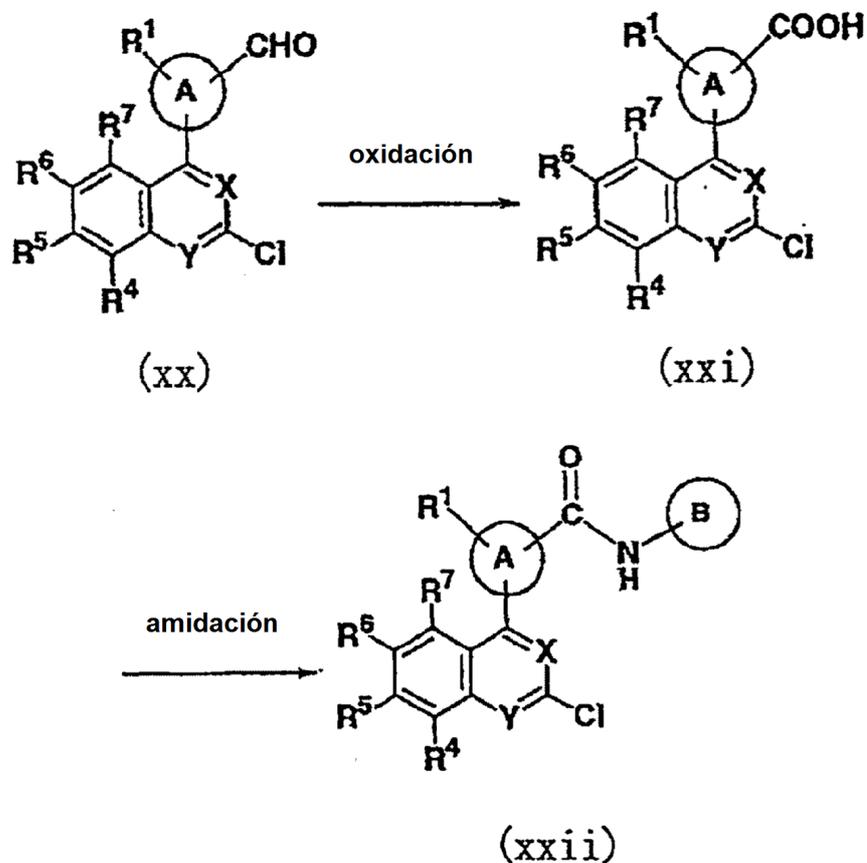


- 10 El compuesto (xvii) puede obtenerse tratando (xvi) de la misma manera que en la reacción de reducción de (i-1) en el Procedimiento de Producción 1 anterior. El compuesto (xviii) puede obtenerse tratando el (xvii) resultante con el compuesto de cloruro de carbonilo correspondiente o el compuesto de ácido carboxílico de la misma manera que en la reacción de acilación para obtener (I) a partir de (ii) en el Procedimiento de Producción 1 anterior.

- 15 La reacción de obtención de (xiv) a partir de (xviii) puede realizarse mediante la reacción de transición de (xviii). Es decir, (xviii) se deja reaccionar junto con un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio con o sin un disolvente de aproximadamente 180 a 250 °C durante aprox. 0,1 a 2 horas, en el que puede usarse cualquier disolvente que no afecte a la reacción.

Se muestra un procedimiento típico para producir el Compuesto (I), en el que L es -CO-N(R<sup>10</sup>)- (R<sup>10</sup> tiene los mismos significados que se han definido anteriormente) en el Procedimiento de Producción 7 que se muestra a continuación.

## Ejemplo de Producción 7



En este procedimiento, el compuesto deseado (xxii) se produce por amidación del grupo -CHO en (xx). En primer lugar, la reacción de oxidación del grupo -CHO en (xx) en el grupo -COOH puede realizarse de una manera habitual mediante el uso de un agente de oxidación habitual. Por ejemplo, existe un procedimiento para hacer reaccionar (xx) con un reactivo de Jones de aproximadamente 0 a 80 °C durante aprox. 1 a 6 horas en un disolvente tal como acetona sin influir en la reacción. La amidación del grupo -COOH en (xxi) puede realizarse de una manera habitual mediante el uso de un compuesto de amina que corresponde al anillo B y un agente deshidratante y de condensación. Por ejemplo, el Compuesto (xxi), el compuesto amina, el agente deshidratante y de condensación y según sea necesario, una amina terciaria, tal como trietilamina se disuelven en un disolvente y se hacen reaccionar de aproximadamente 0 a 60 °C durante aprox. 1 a 24 horas, por lo que el compuesto deseado puede producirse. En este caso, adicionalmente pueden obtenerse buenos resultados añadiendo 1-hidroxibenzotriazol, etc. Aunque el agente deshidratante y de condensación puede ser uno cualquiera que permita que la reacción continúe, se prefieren clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitclohexil carbodiimida, etc. Aunque el disolvente puede ser cualquier disolvente que no influya en la reacción, se prefieren acetonitrilo, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidiona, etc. Además, también pueden obtenerse resultados similares mediante la cloración con cloruro de tionilo y la reacción posterior con el compuesto de amina correspondiente.

Después de que la reacción se complete, el producto puede purificarse según se desee mediante procedimientos de tratamiento convencionales, tales como cromatografía en columna sobre gel de sílice, resina de adsorción, etc. o recristalización en un disolvente adecuado.

Las acciones farmacológicas del compuesto de acuerdo con la presente invención se confirmaron mediante los siguientes procedimientos de ensayo.

## Ejemplo de Ensayo 1

Acción inhibidora sobre PDE4: a partir de ARNm de placenta humana se clonó PDE4 por técnicas de PCR y después se expresó ADNc en un sitio de corte y empalme alternativo (Mol. Cell. Biol., 13, 6558, 1993) en células BHK. Se obtuvieron dos clones de células BHK que expresaban actividad PDE4 que era cien veces o más tan alta como la actividad de la PDE4 endógena y uno de los clones se cultivó en una gran cantidad, y su homogeneizado se usó como una fuente de PDE4 enzimática

Al homogeneizado anterior se añadió Tris-HCl 50mM (pH 8,0), EGTA 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,1 mM, [<sup>3</sup>H]-GMPc 1 μM (100.000 dpm/tubo) o [<sup>3</sup>H]-AMPc 1 μM (100.000 dpm/tubo) y se incubaron 0,2 ml de la mezcla a 30°C durante 10 a 20 minutos en presencia o ausencia del compuesto de ensayo. La reacción enzimática se detuvo incubando la mezcla a 90 °C durante 1,5 minutos y después enfriando en hielo, se añadieron 50 μl de nucleotidasa (10 unidades/ml) a la misma y se incubó a 30 °C durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 550 μl de una suspensión de resina de AG1-X2 (H<sub>2</sub>O:resina= 2:1), después se dejó a 4 °C durante 10 minutos y se centrifugó (10.000 rpm, 2,5 minutos, 4 °C) y para determinar la radiactividad se midieron 450 μl del sobrenadante.

La actividad se comparó en función de la CI<sub>50</sub> (concentración del compuesto a la que se inhibe el 50% de la actividad enzimática). La CI<sub>50</sub> se determinó representando, en un papel cuadrículado logarítmico, la concentración de AMPc como el sustrato y la concentración del compuesto. Los resultados mostrados en la Tabla 1 son el promedio de mediciones por triplicado. El compuesto de ensayo se disolvió primero en DMSO y después se diluyó con el tampón mencionado anteriormente para su uso.

Tabla 1

Ejemplo N°	CI <sub>50</sub> (nM) Inhibición de PDE4
2	8,5
14	4
17	4,2
18	1,4
21	2,2
30	2,6
31	2,5
32	2,6
34	3,1
44	2,5
45	0,72
49	1,1
51	3,2
52	1,8
53	0,63
54	1,7
56	1,2
58	2,8
60	0,22
61	0,6
62	1,9
63	0,6
64	0,19
65	2,5

## 15 Ejemplo de Ensayo 2

Acción inhibitoria sobre la Producción de TNF: Se recogió sangre periférica humana en heparina (1%) y para

eliminar plasma rico en plaquetas se centrifugó (1.000 rpm, 10 minutos, a temperatura ambiente) y después la muestra de sangre se mezcló con solución salina equilibrada de HANK (HBSS) (con un volumen igual al plasma eliminado) que contenía penicilina (100 unidades/ml) y estreptomina (100 µg/ml) (indicándose en lo sucesivo en el presente documento "p, s"). En la capa inferior se estratificó Ficoll-paque (Pharmacia) con un volumen de 3/5 en relación con la mezcla de muestra y se centrifugó a 1.500 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se recogió la fracción del núcleo de monocitos. La fracción resultante del núcleo de monocitos se lavó dos veces con HBSS que contenía p, s y se preparó como un sobrenadante celular a una densidad celular de  $2-4 \times 10^6$  células/ml en RPMI1640 que contenía p, s (que contenía FCS al 10%). Se añadieron 400 µl del sobrenadante celular preparado a una placa de cultivo de 48 pocillos y a cada pocillo se añadieron 50 µl de LPS (100 ng/ml de solución salina) y 50 µl de cada solución del compuesto preparada a diversas concentraciones, seguido de incubación a 37 °C en aire mezclado con CO<sub>2</sub> al 5%. Después de la incubación durante 18 a 24 horas, el tampón incubado se separó y el TNF $\alpha$  eliminado de esta manera de las células se midió con un kit de ELISA (Amasham).

La acción inhibidora del compuesto sobre la producción de TNF $\alpha$  se determinó en cuanto a la CI<sub>50</sub> representando gráficamente las concentraciones del compuesto y la cantidad de TNF $\alpha$  producida (% relativo al control) en un papel cuadriculado semilogarítmico. El control (100%) para la cantidad de TNF $\alpha$  producida se obtuvo restando la cantidad de TNF $\alpha$  producida en el grupo en el que no se añadió LPS ni el compuesto (basal), de la cantidad de TNF $\alpha$  producida en el grupo en el que no se añadió compuesto (control). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Después el compuesto se disolvió en DMSO a una concentración de 10 mM, una solución de DMSO que contenía el compuesto a una concentración que era 1000 veces tan alta como la concentración final y después la solución se eluyó con RPMI1640 que contenía FCS al 10% y p,s, para preparar una solución que contenía el compuesto a una concentración que era 10 veces tan alta como la concentración final. En lugar de la solución del compuesto, al grupo de control y al grupo basal se añadió RPMI1640 (DMSO al 1%, FCS al 10%) que contenía p, s. En lugar de la solución LPS, al grupo basal se le añadió solución salina fisiológica.

Tabla 2

Ejemplo N°	CI <sub>50</sub> (nM) Inhibición de TNF $\alpha$
2	4,7
14	1,6
18	3,3
32	2,3
49	1,7

### Ejemplo de Ensayo 3

Acción depresora de Azúcar en Sangre (rata ZDF): Se suspendió un compuesto de ensayo en MC al 0,5% y la suspensión se administró por vía oral a un animal diariamente durante una semana. Después de la administración, se permitió a la rata alimentarse durante 4 horas y se extrajo la sangre de la vena de la cola y se añadió inmediatamente a HClO<sub>4</sub> 0,6 M (sangre: HClO<sub>4</sub> 0,6 M = 1:9) y se centrifugó para proporcionar un sobrenadante que después se midió para determinar el nivel de glucosa mediante el Kit Wako para ensayo de Glucosa CII (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., JP). En la tabla, los valores entre paréntesis debajo del nivel de azúcar en sangre (mg/dl) indican niveles de glucosa con respecto a los anteriores a la administración del compuesto de ensayo (=100%).

Tabla 3

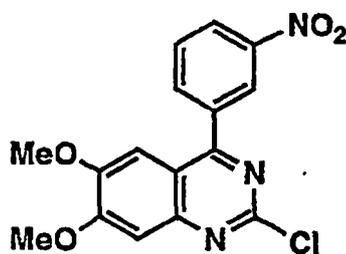
Ejemplo N°	Antes de la administración (mg/dl)	Después de la administración continua durante una semana (mg/dl)
Control	478,3±38,2	430,3±69,5
	(100)	(110,9)
32	478,5±7,3	349,3±44,3
	(100)	(100)
62	478,6±24,0	369,1±37,3
	(100)	(100)

A partir de los resultados anteriores, el compuesto de la presente invención es útil como un inhibidor de PDE4, y basándose en esta acción inhibidora, el compuesto es adicionalmente útil como un inhibidor de la producción de TNF $\alpha$ . El compuesto de la presente invención es muy útil como un agente profiláctico y terapéutico para enfermedades en las que interviene el AMP cíclico o el TNF $\alpha$ , tales como enfermedades inflamatorias, tales como artritis, reumatismo articular crónico y asma, enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades principales tales como esclerosis múltiple y septicemia, psoriasis y osteoporosis.

Adicionalmente, los autores de la presente invención observaron que el compuesto de la presente invención útil como un inhibidor de PDE4 disminuye los niveles de azúcar en sangre de manera significativa en animales con diabetes. El compuesto de la presente invención también es muy útil como un agente profiláctico y terapéutico contra la diabetes.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con más detalle con referencia a los ejemplos de producción y ejemplos. Sin embargo, no es necesario decir que la presente invención no se limita a estos.

15 Ejemplo de Producción 1: 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-nitrofenil)quinazolina

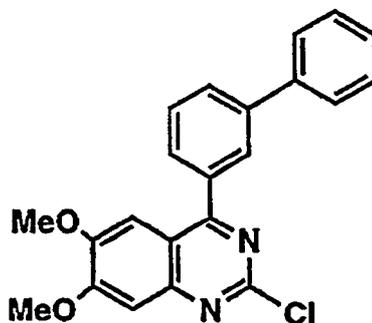


Se suspendieron 3,16 g de 3,4-dicloro-6,7-dimetoxi quinazolina, 2,04 g de ácido 3-nitrofenil bórico y 1,00 g de *tetraquis*(trifenil fosfina)paladio en un disolvente mixto de 200 ml de tolueno y 100 ml de carbonato sódico acuoso 2 M y se agitó a 60 °C durante 15 horas en una corriente de nitrógeno. La fase orgánica se recuperó, se lavó con agua, después con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1). El producto se recrystalizó en etanol, dando 3,50 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

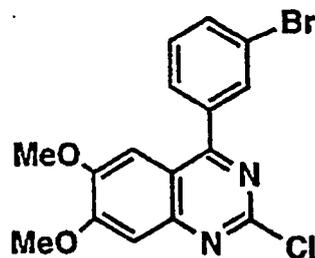
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,92 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,19 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,2, 7,7 Hz), 8,16 (1H, ddd, J = 7,7, 1,6, 1,2 Hz), 8,44 (1H, ddd, J = 8,2, 2,1, 1,2 Hz), 8,68 (1H, dd, J = 2,1, 1,6 Hz).

p.f.: 228-230 °C  
MASAS 346 (MH\*)

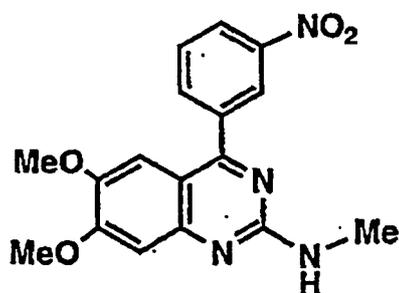
Ejemplo de Producción 2: 4-(3-Bifenil)-2-cloro-6,7-dimetoxi quinazolina



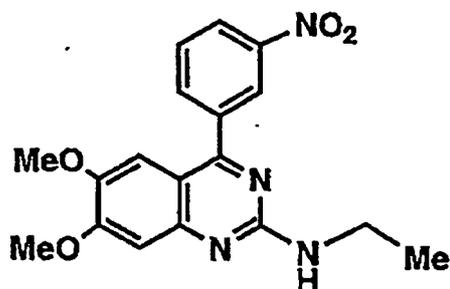
Partiendo de ácido 3-bifenil bórico (1,45 g) obtenido a partir de 3-bromobifenilo de acuerdo con el procedimiento de J. Org. Chem., 56, 3763, 1991, y 3,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1,50 g), se obtuvieron 1,84 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,91 (3H, s), 4,08 (3H, s), 7,36 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,64 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,65 (2H, m), 7,73 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,80 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,00 (1H, t, J = 1,6 Hz).

Ejemplo de Producción 3: 4-(3-Bromofenil)-2-cloro-6,7-dimetoxi quinazolina

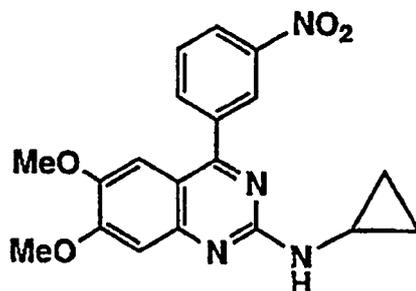
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,92 (3H, s), 4,08 (3H, s), 7,24 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,70 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,0 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

5 Ejemplo de Producción 4: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(3-nitrofenil) quinazolina

Se suspendieron 2,50 g de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-nitrofenil)quinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 1, 4,89 g de clorhidrato de metilamina y 11,0 g de trietilamina en 25 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y se agitó a 130 °C durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Al mismo se le añadió acetato de etilo y tetrahidrofurano, la solución de reacción se lavó 5 veces con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2). El producto se recrystalizó en tetrahidrofurano-acetato de etilo, dando 1,89 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,14 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,82 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,14 (1H, s a), 6,97 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 8,2, 8,0 Hz), 8,07 (1H, ddd, J = 8,0, 1,8, 1,1 Hz), 8,39 (1H, ddd, J = 8,2, 2,1, 1,1 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,1, 1,8 Hz). p.f.; 218-220 °C MASAS 341 (MH<sup>+</sup>)

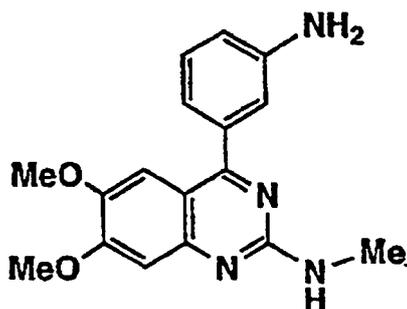
Ejemplo de Producción 5: 6,7-Dimetoxi-2-etilamino-4-(3-nitrofenil) quinazolina

20 Partiendo de 500 mg DE 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-nitrofenil)quinazolina y 1,18 g de clorhidrato de etilamina, se obtuvieron 183 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 4. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,59 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,11 (1H, s a), 6,96 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 8,2, 7,7 Hz), 8,06 (1H, ddd, J = 7,7, 1,6, 1,1 Hz), 8,39 (1H, ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,2, 1,6 Hz). p.f.; 164-166 °C MASAS 355 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo de Producción 6: 2-(Ciclopropilamino)-6,7-dimetoxi-4-(3-nitrofenil) quinazolina

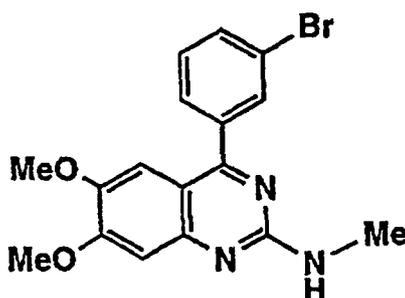
Partiendo de 500 mg DE 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-nitrofenil)quinazolina y 414 mg de clorhidrato de ciclopropilamina, se obtuvieron 134 mg del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 4. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 0,62 (2H, m), 0,89 (2H, m), 2,93 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,38 (1H, s a), 6,98 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 8,2, 7,7 Hz), 8,07 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,1 Hz), 8,39 (1H, ddd, J = 8,2, 2,2, 1,1 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,2, 1,4 Hz).

p.f.: 140-142 °C  
MASAS 367 (MH<sup>+</sup>)

10 Ejemplo de Producción 7: 4-(3-Aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Se suspendieron 1,83 g de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-(3-nitrofenil) quinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 4, 200 mg de polvo de paladio al 10%-carbono (hidrato) y 1,44 g de trietilamina en un disolvente mixto de 10 ml de etanol y 10 ml de tetrahidrofurano. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó durante 15 horas a una presión ordinaria a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró, después el filtrado se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3). El producto se recrystalizó en hexano-acetato de etilo, dando 1,22 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,78-3,84 (5H, m), 4,03 (3H, s), 5,14 (1H, s a), 6,82 (1H, dd, J = 7,9, 2,2 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,2, 1,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz).

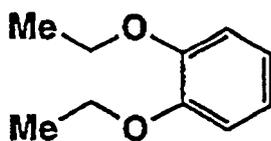
p.f.: 197-199 °C  
MASAS 311 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo de Producción 8: 4-(3-Bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Se suspendieron 1,50 g de 4-(3-bromofenil)-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 3 y 15 ml de metilamina al 40% en metanol en un disolvente mixto de 20 ml de isopropanol y 20 ml de tetrahidrofurano y se agitó a 130 °C durante 9 horas en un tubo cerrado herméticamente. Al mismo se le añadió acetato de etilo, la solución de reacción se lavó dos veces con agua y después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo). El producto se recristalizó en hexano-cloroformo, dando 1,39 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,83 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,15 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,62 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,0 Hz), 7,65 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

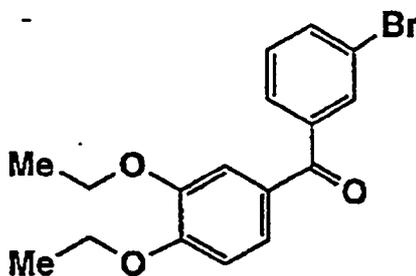
p.f.: 246-248 °C  
MASAS 374, 376 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo de Producción 9: 1,2-Dietoxibenceno



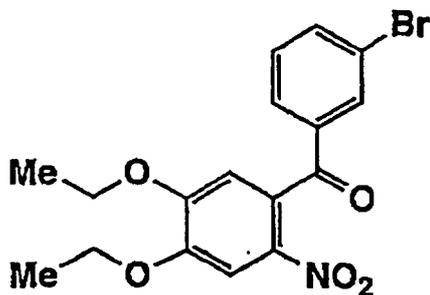
Se suspendieron 15,0 g de 2-etoxifenol, 18,0 ml de yodoetano y 30,0 g de carbonato potásico en 150 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 horas. Al mismo se le añadió acetato de etilo, la mezcla se lavó cinco veces con agua y con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, dando el compuesto del título cuantitativamente en forma de un aceite de color rojo-pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,45 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,09 (4H, c, J = 7,0 Hz), 6,89 (4H,s).

Ejemplo de Producción 10: 4-(3-Bromobenzoil)-1,2-dietoxibenceno



Se disolvieron 18,9 g de 1,2-dietoxibenceno obtenido en el Ejemplo de Producción 9 y 22,0 g de cloruro de 3-bromobenzóilo en 100 ml de diclorometano, y al mismo se le añadieron gota a gota 100 ml de tetracloruro de estaño 1,0 M en diclorometano en refrigeración con hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo para terminar la reacción, la fase orgánica se recuperó, se lavó dos veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recristalizó en hexano-acetato de etilo, dando 23,8 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,46-1,52 (6H, m), 4,13-4,21 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64-7,71 (2H, m), 7,88 (1H, t, J = 1,6 Hz).

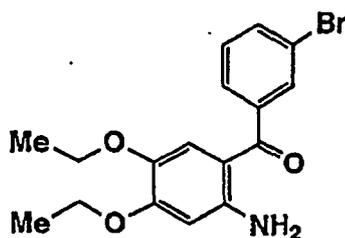
Ejemplo de Producción 11: 5-(3-Bromobenzoil)-1,2-dietoxi-4-nitrobenzenceno



Se disolvió 4-(3-Bromobenzoyl)-1,2-dietoxibenceno (20,7 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 10 en 80 ml de anhídrido acético y después se añadieron gota a gota 4,5 ml de ácido nítrico fumante a la mezcla en refrigeración con hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente 15 min en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo para cesar la reacción, y después los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y después se secaron al aire, dando 23,1 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

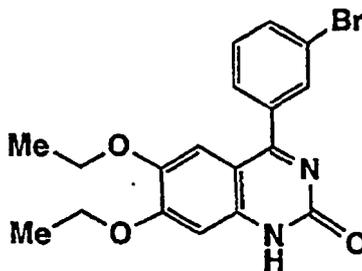
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,50 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,80 (1H, s), 7,31 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, ddd, J = 8,0, 1,6, 1,2 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 8,0, 1,6, 1,2 Hz), 7,72 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 1,6 Hz).

Ejemplo de Producción 12: 4-Amino-5-(3-bromobenzoyl)-1,2-dietoxibenceno



Se suspendieron 5-(3-bromobenzoyl)-1,2-dietoxi-4-nitrobenceno (25,6 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 11 y 16,5 g de hierro (polvo) en un disolvente mixto de 300 ml de etanol y 75 ml de ácido acético y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó, después el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1). El compuesto del título se obtuvo cuantitativamente en forma de cristales de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,85 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,17 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,32 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz), 7,61 (1H, ddd, J = 8,0, 1,2, 0,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz).

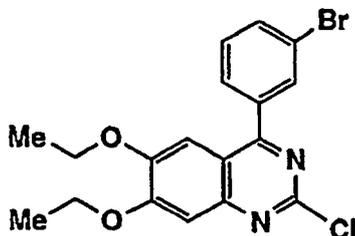
Ejemplo de Producción 13: 4-(3-Bromofenil)-6,7-dietoxi-2-quinazolina



Se suspendieron 4-amino-5-(3-bromobenzoyl)-1,2-dietoxibenceno (25,1 g) obtenido en el Ejemplo de Producción 12 y 50,0 g de urea en 15 ml de 1-metil-2-pirrolidiona y la mezcla se agitó a 200 °C durante 1 hora. A la misma se le añadió agua, los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y después se secaron al aire, dando 23,2 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,47 (1H, s), 6,17 (1H, s),

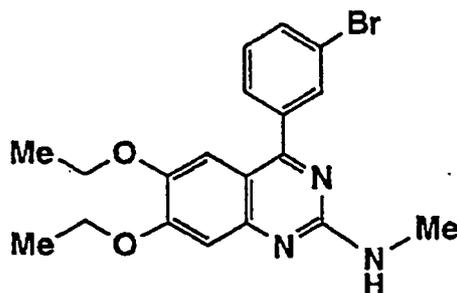
6,95 (1H, s), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,84 (1H, t, J = 1,6 Hz).

Ejemplo de Producción 14: 4-(3-Bromofenil)-2-cloro-6,7-dietoxiquinazolina



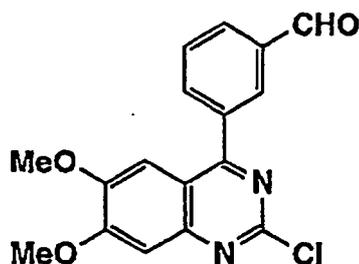
- 5 Se suspendió 4-(3-bromofenil)-6,7-dietoxi-2-quinazolina (11,5 g) obtenida en el Ejemplo de Producción 13 en 90 ml de oxiclورو de fósforo y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó, el residuo resultante se suspendió en dimetilformamida y después se vertió en agua enfriada con hielo. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y después se secaron al aire, dando 11,8 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,50 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,21 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,44 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 1,6 Hz).
- 10

Ejemplo de Producción 15: 4-(3-Bromofenil)-6,7-dietoxi-2-metilaminoquinazolina

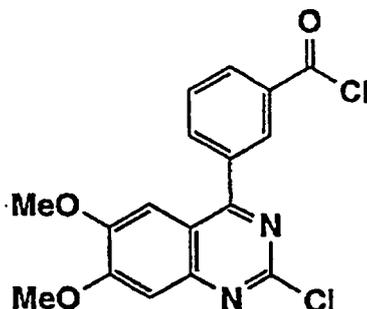


- 15 Partiendo de 12,0 g de 4-(3-bromofenil)-2-cloro-6,7-dietoxiquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 14 y 60 ml de metilamina al 40% en metanol, se obtuvieron 10,7 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 8.  
p.f.; 130-132 °C  
MASAS 402, 404 (MH<sup>+</sup>)  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,54 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,11 (3H, d, J = 5,2 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,12 (1H, s a), 7,02 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, ddd, J = 8,0, 1,6, 1,2), 7,64 (1H, ddd, J = 8,0, 1,6, 1,2), 7,84 (1H, t, J = 1,6 Hz).
- 20

Ejemplo de Producción 16: 2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-formilfenil)quinazolina

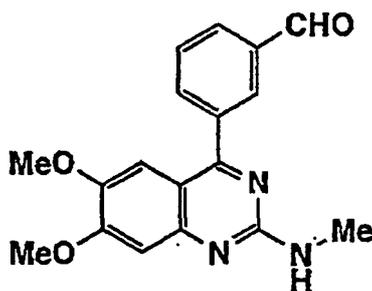


- 25 Partiendo de 3,00 g de 3,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y 2,47 g de ácido 3-formilfenil bórico, se obtuvieron 3,50 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,90 (3H, s), 4,08 (3H, s), 7,23 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,07 (1H, dt, J = 7,6, 1,4 Hz), 8,10 (1H, dt, J = 7,6, 1,4 Hz), 8,32 (1H, t, J = 1,4 Hz), 10,15 (1H, s).

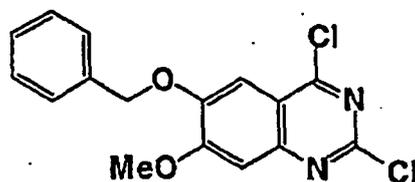
Ejemplo de Producción 17: 2-Cloro-4-(3-cloroformilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolina

5 Se convirtieron 657 mg de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-formilfenil)quinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 16 en un compuesto de ácido carboxílico mediante el uso de reactivo de Jones y después se hizo reaccionar con cloruro de tionilo de una manera habitual, dando 620 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,92 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,21 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,56 (1H, m).

Ejemplo de Producción 18: 6,7-Dimetoxi-4-(3-formilfenil)-2-metilaminoquinazolina

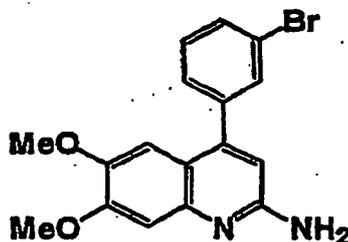
10 Partiendo de 1,50 g de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-formilfenil)quinazolina y 15 ml de metilamina al 40% en metanol, se obtuvo 1,00 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,14 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,13 (1H, s a), 6,99 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,72 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,98 (1H, dt, J = 7,6, 1,4 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 7,6, 1,4 Hz), 8,24 (1H, t, J = 1,4 Hz), 10,13 (1H, s).

Ejemplo de Producción 19: 6-Benciloxi-2,4-dicloro-7-metoxiquinazolina

20 Se suspendieron 3,16 g de 6-benciloxi-7-metoxi-2,4-quinazolidiona obtenida esterificando ácido 5-benciloxi-4-metoxi-2-nitrobenzoico de una manera habitual, después reduciendo su grupo nitro y ciclándolo con urea, y 10 ml de N,N-diisopropil etilamina en 90 ml de oxocloruro de fósforo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó, después al residuo resultante se le añadió acetato de etilo que después se lavó 5 veces con agua y con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, por lo que el compuesto del título se obtuvo cuantitativamente en forma de cristales de color amarillo.

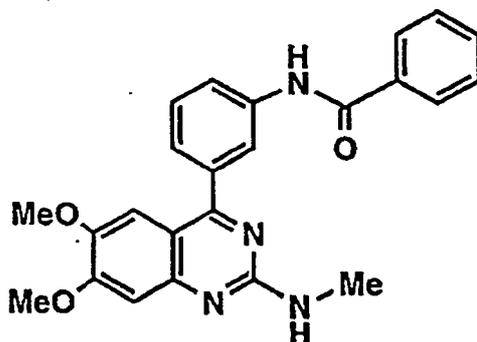
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 4,05 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,29 (1H, s), 7,34-7,45 (4H, m), 7,49-7,52 (2H, m).

25

Ejemplo de Producción 20: 2-Amino-4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinazolina (Referencia)

Se sometieron de una manera habitual 3,66 g de 5-(3-bromobenzoyl)-1,2-dimetoxi-4--nitrobencono, que se obtuvo de 1,2-dimetoxibenceno a través de los procedimientos en el Ejemplo de Producción 10 y después en el Ejemplo de Producción 11 a la reacción de Wittig-Horner con fosfonato de dietil cianometilo, y el producto en bruto resultante y 2,23 g de hierro se suspendieron en 40 ml de metanol, y al mismo se le añadieron gota a gota 20 ml de ácido clorhídrico conc. Después de la adición gota a gota, la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. El disolvente se evaporó, después al residuo se le añadió agua y los cristales resultantes se recogieron por filtración. Los cristales se regresaron al compuesto libre, se purificaron y se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3), dando 950 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

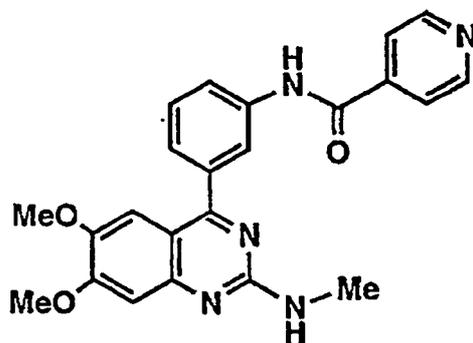
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,80 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,59 (2H, m), 6,53 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,36-7,44 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 2,0, 0,4 Hz).

Ejemplo 1: 4-(3-Benzoilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Se suspendieron 310 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7, 155 mg de cloruro de benzoílo y 119 mg de piridina en 20 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, se lavó tres veces con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3). El producto se recrystalizó en hexano-acetato de etilo, dando 343 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,12 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,88 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,12 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,48-7,59 (5H, m), 7,79 (1H, ddd, J = 7,7, 2,0, 1,6 Hz), 7,86-7,91 (2H, m), 7,96 (1H, s a), 8,00 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

p.f.; 201-203 °C

MASAS 415 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 2: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-piridina carbonilamino)fenil]quinazolina

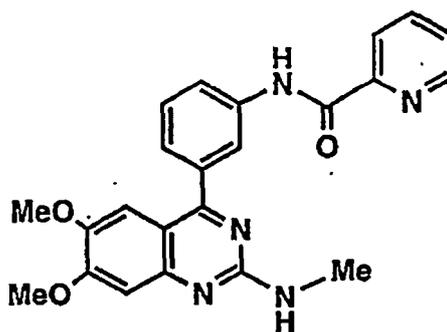
Partiendo de 196 mg de cloruro de isonicotinoilo, se obtuvieron 220 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,86 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,13 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,52-7,58 (2H, m), 7,71 (2H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 6,7, 2,2, 1,5 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 1,5, 1,0 Hz), 8,11 (1H, s a), 8,79 (2H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz).

p.f.; 228-230 °C

MASAS 416 (MH<sup>+</sup>)

10 Ejemplo 3: 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(2-piridinacarbonilamino)fenil]quinazolina



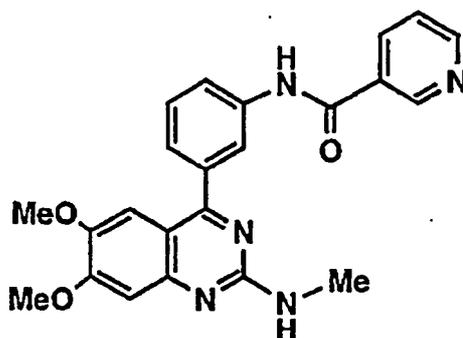
Partiendo de 196 mg de cloruro de picolinoilo, se obtuvieron 298 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,16 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,47-7,53 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,0, 7,7 Hz), 7,88-7,94 (2H, m), 8,16 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz), 8,30 (1H, ddd, J = 7,9, 1,3, 0,9 Hz), 8,62 (1H, ddd, J = 4,4, 1,6, 0,9 Hz), 10,16 (1H, s a).

p.f.; 175-177 °C

MASAS 416 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 4: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(3-piridincarbonilamino)fenil]quinazolina



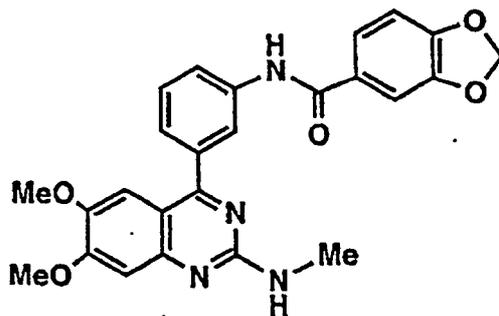
Partiendo de 196 mg de cloruro de picolinóilo, se obtuvieron 263 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,91 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,97-7,05 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,47-7,62 (3H, m), 7,90 (1H, ddd, J = 7,2, 2,2, 0,7 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 2,2, 1,4 Hz), 8,32 (1H, ddd, 7,7, 2,2, 1,6 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 4,7, 2,2 Hz), 9,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 10,63 (1H, s a).

p.f.; 251-253 °C

MASAS 416 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 5: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(3,4-metilenodioxibenzoilamino)fenil]quinazolina



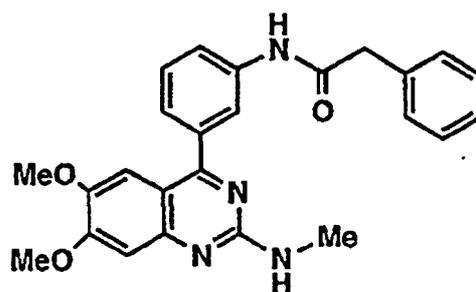
10 Partiendo de 369 mg de cloruro de piperoniloilo, se obtuvieron 466 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,12 (1H, m), 6,06 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,48 (1H, ddd, J = 7,8, 1,4, 1,2 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz), 7,83 (1H, s a), 7,97 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

p.f.; 205-207 °C

MASAS 459 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 6: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(fenilacetilamino)fenil]quinazolina

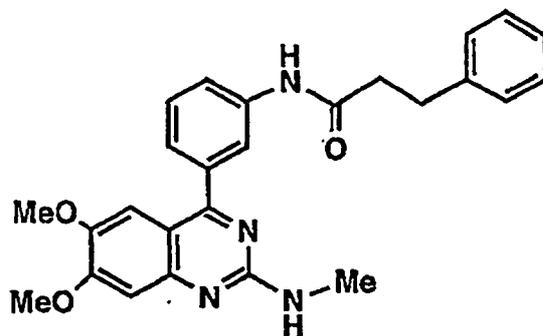


20 Partiendo de 155 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7 y 154 mg de cloruro de fenilacetilo, se obtuvieron 184 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,09 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,76 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,11 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,21 (1H, s a), 7,30-7,47 (7H, m), 7,60-7,68 (2H, m).

p.f.; 175-177 °C

MASAS 429 (MH<sup>+</sup>)

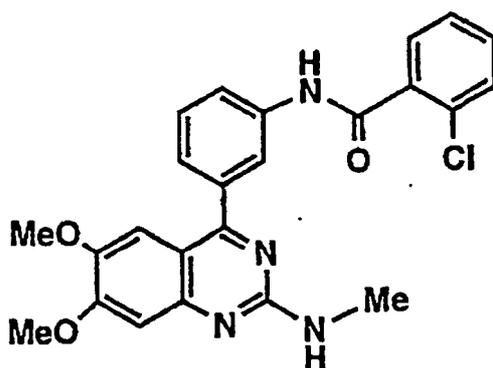
Ejemplo 7: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(3-fenilpropanoilamino)fenil]quinazolina

Partiendo de 169 mg de cloruro de 3-fenilpropanoilo, se obtuvieron 176 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,68 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,85 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,11 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,12-7,32 (7H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,54 (1H, ddd, J = 7,5, 5,4, 0,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 0,8, 0,4 Hz).

p.f.: 180-182 °C  
MASAS 443 (MH<sup>+</sup>)

10 Ejemplo 8: 4-[3-(2-Clorobenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

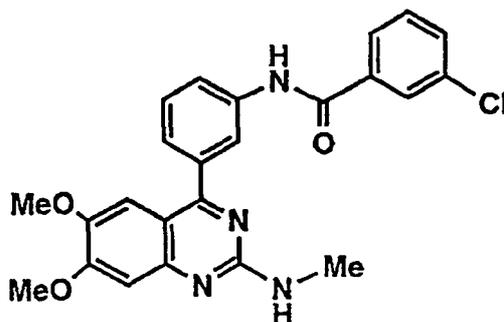


Partiendo de 175 mg de cloruro de 2-clorobenzóilo, se obtuvieron 200 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,16 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,36-7,48 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 8,02 (1H, s a), 8,05 (1H, dd, J = 0,8, 0,4 Hz).

p.f.: 197-199 °C  
MASAS 449 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 9: 4-[3-(3-Clorobenzoilamino)fenil]-6,7 dimetoxi-2-metilaminoquinazolina



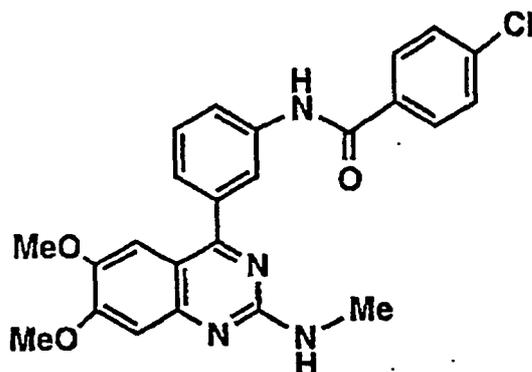
- 20 Partiendo de 175 mg de cloruro de 3-clorobenzóilo, se obtuvieron 200 mg del compuesto del título en forma de

cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,12 (3H, d,  $J = 4,7$  Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,49 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,43 (1H, dd,  $J = 8,0, 7,6$  Hz), 7,50-7,57 (3H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,87 (1H, dd,  $J = 2,0, 1,6$  Hz), 7,97-8,02 (2H, m).

5 p.f.: 124-126 °C  
MASAS 449 ( $\text{MH}^+$ )

Ejemplo 10: 4-[3-(4-Clorobenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

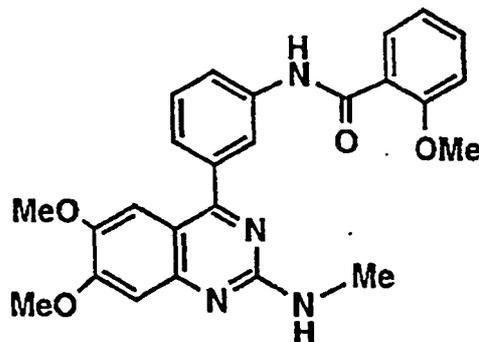


Partiendo de 175 mg de cloruro de 4-clorobenzóilo, se obtuvieron 217 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 6.

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,11 (3H, d,  $J = 4,7$  Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,74 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,43-7,47 (2H, m), 7,48-7,55 (2H, m), 7,75 (1H, ddd,  $J = 7,2, 2,2, 1,8$  Hz), 7,80-7,84 (2H, m), 8,04 (1H, s a), 8,07 (1H, dd,  $J = 1,8, 1,4$  Hz).

15 p.f.: 193-195 °C  
MASAS 449 ( $\text{MH}^+$ )

Ejemplo 11: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(2-metoxibenzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

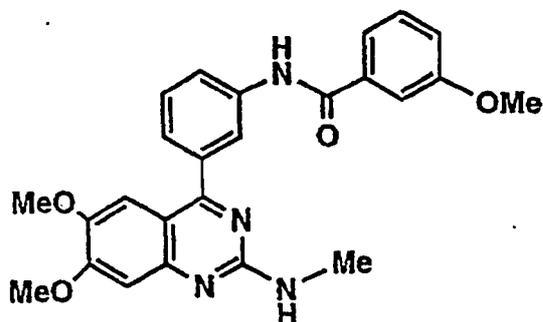


Partiendo de 171 mg de cloruro de 2-metoxibenzoílo, se obtuvieron 178 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,12 (3H, d,  $J = 5,0$  Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,06 (3H, s), 5,17 (1H, m), 7,05 (1H, dd,  $J = 8,2, 0,8$  Hz), 7,08 (1H, s), 7,15 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,2, 0,8$  Hz), 7,22 (1H, s), 7,44-7,55 (3H, m), 7,86 (1H, ddd,  $J = 7,9, 2,0, 1,2$  Hz), 7,98 (1H, dd,  $J = 2,0, 1,8$  Hz), 8,29 (1H, dd,  $J = 8,0, 1,8$  Hz), 9,92 (1H, s a).

p.f.: 194-196 °C  
MASAS 445 ( $\text{MH}^+$ )

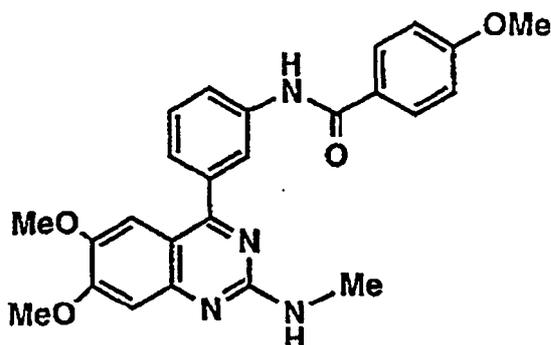
25

Ejemplo 12: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(3-metoxibenzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 171 mg de cloruro de 3-metoxibenzoilo, se obtuvieron 187 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,24 (1H, m), 7,06-7,12 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,38-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 1,8, 1,4 Hz), 7,50 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,79 (1H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,4 Hz), 7,95 (1H, s a), 8,00 (1H, dd, J = 1,8, 1,4 Hz).

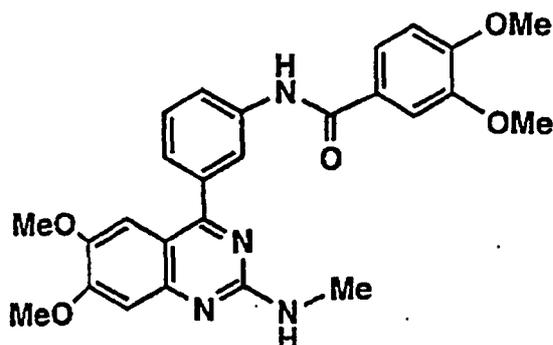
p.f.: 193-195 °C  
MASAS 445 (MH<sup>+</sup>)

10 Ejemplo 13: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-metoxibenzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 171 mg de cloruro de 4-metoxibenzoilo, se obtuvieron 178 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,14 (1H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,48 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,4 Hz), 7,83-7,88 (2H, m), 7,90 (1H, s a), 7,97 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

p.f.: 219-221 °C  
MASAS 445 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 14: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(3,4-dimetoxibenzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

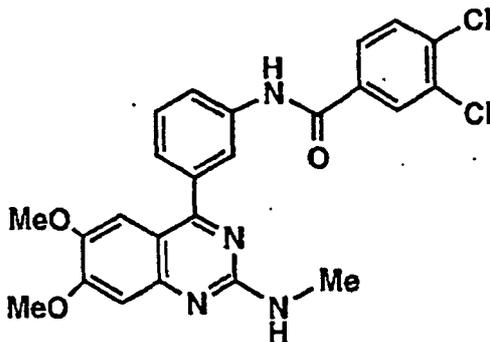
Partiendo de 171 mg de cloruro de 4-metoxibenzoilo, se obtuvieron 178 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,87 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,15 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,4,2,0 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,82 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,4 Hz), 7,92 (1H, s a), 7,96 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

p.f.; 128-130 °C

MASAS 475 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 15: 4-[3-(3,4-Diclorobenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina



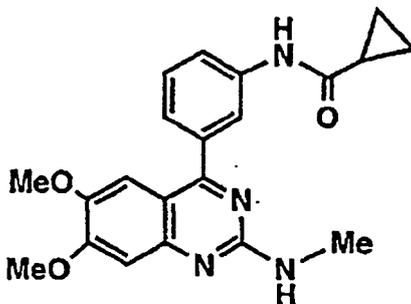
Partiendo de 210 mg de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo, se obtuvieron 183 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,68 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,51-7,59 (3H, m), 7,70 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,74 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,4 Hz), 7,96-8,02 (3H, m).

p.f.; 134-136 °C

MASAS 483 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 16: 4-(3-Ciclopropanoilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

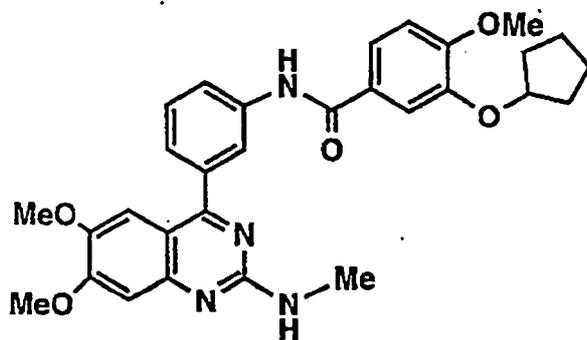


Partiendo de 105 mg de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvieron 152 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 0,84-0,90 (2H, m), 1,08-1,12 (2H, m), 1,48-1,55 (1H, m), 3,11 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,83 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,12 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,40-7,53 (3H, m), 7,65 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,4 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

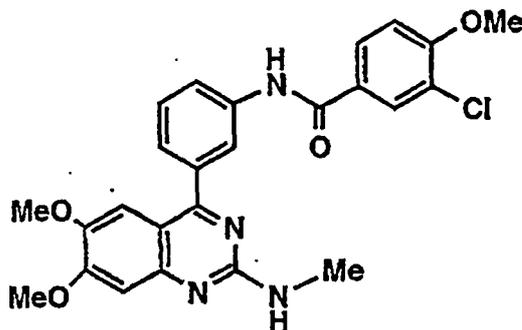
p.f.; 205-207 °C

MASAS 379 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 17: 4-[3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 255 mg de cloruro de 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzoilo, se obtuvieron 202 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

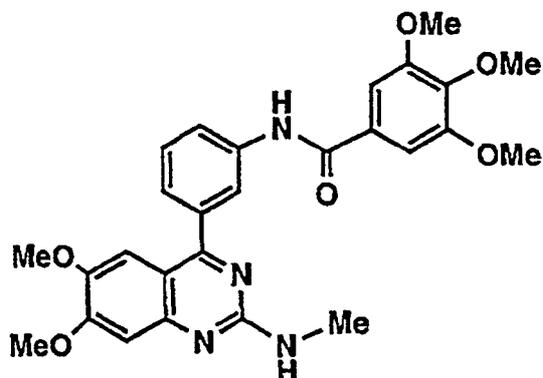
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,57-1,67 (2H, m), 1,80-2,05 (6H, m), 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,88 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,80 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,4 Hz), 7,90 (1H, s a), 7,96 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).  
 p.f.; 129-131 °C  
 10 MASAS 529 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 18: 4-[3-(3-Cloro-4-metoxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 205 mg de cloruro de 3-cloro-4-metoxibenzoilo, se obtuvieron 152 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,87 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,32 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,48-7,56 (2H, m), 7,74-7,85 (2H, m), 7,90-7,93 (2H, m), 7,98 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).  
 p.f.; 130-132 °C  
 MASAS 479 (MH<sup>+</sup>)

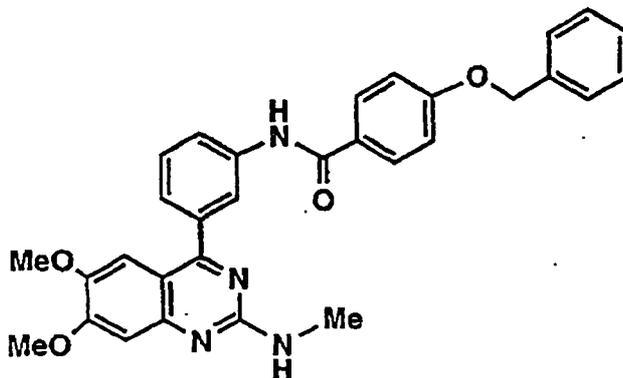
20

Ejemplo 19: 6,7-Dimetoxi-4-metilamino-4-[3-(3,4,5-trimetoxibenzoilamino)fenil]quinazolina

Partiendo de 231 mg de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, se obtuvieron 173 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 6.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,86 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,93 (6H, s), 4,03 (3H, s), 5,24 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,09 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,83 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,4 Hz), 7,90-7,94 (2H, m).

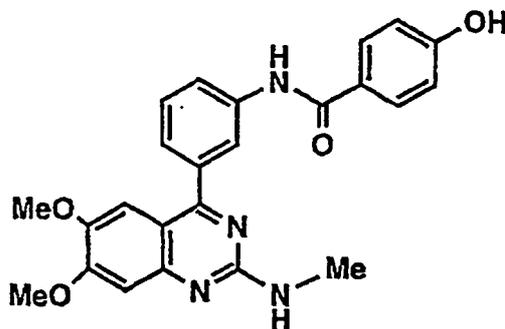
p.f.: 122-124 °C  
MASAS 505 (MH<sup>+</sup>)

10 Ejemplo 20: 4-[3-(4-Benciloxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

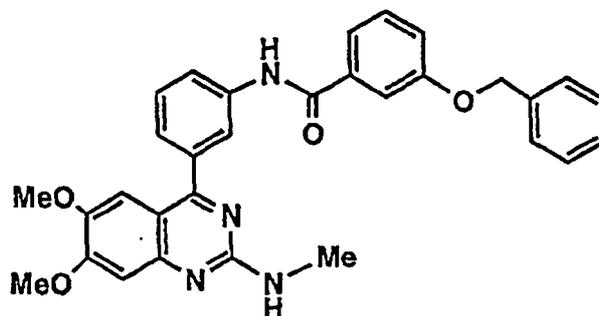
Partiendo de cloruro de 4-benciloxibenzoilo, se obtuvieron 516 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,88 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,12-5,16 (3H, m), 7,04-7,09 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,32-7,46 (5H, m), 7,49 (1H, ddd, J = 7,6, 1,4, 1,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,8, 7,6 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 7,8, 1,8, 1,4 Hz), 7,83-7,88 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J = 1,8, 1,4 Hz).

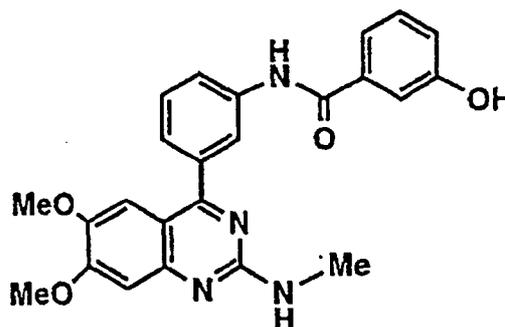
p.f.: 110-112 °C  
MASAS 521 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 21: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(4-hidroxibenzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Se suspendieron 388 mg de 4-[3-(4-benciloxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 20 y 200 mg de polvo de paladio al 10%-carbono (hidrato) en un disolvente mixto de 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de tetrahidrofurano. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó durante 3 días a una presión ordinaria a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. Después, el producto en bruto se recristalizó en hexano-acetato de etilo, dando 278 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,85 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,19 (1H, m), 6,82-6,90 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,43-7,54 (2H, m), 7,69-7,84 (4H, m), 7,98 (1H, dd, J = 0,8, 0,4 Hz).  
p.f.; 178-180 °C  
MASAS 431 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 22: 4-[3-(3-Benciloxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de cloruro de 3-benciloxibenzoilo, se obtuvieron 518 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.  
p.f.; 110-112 °C  
MASAS 521 (MH<sup>+</sup>)  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,14 (2H, s), 5,31 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,17 (1H, ddd, J = 6,5, 2,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, s), 7,30-7,47 (7H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 7,77 (1H, ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz), 7,91 (1H, s a), 8,01 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

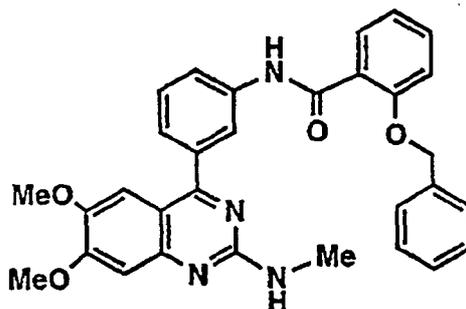
Ejemplo 23: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(3-hidroxibenzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 448 mg de 4-[3-(3-benciloxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 22, se obtuvieron 220 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros de la misma manera que en el Ejemplo 21.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,90 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,96-7,03 (3H, m), 7,19 (1H, s), 7,39-7,46 (4H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,2, 7,6 Hz), 7,87 (1H, ddd, J = 8,2, 2,0, 1,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,0, 1,6 Hz), 9,76 (1H, s), 10,37 (1H, s).

p.f.; 265-267 °C  
MASAS 431 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 24: 4-[3-(2-Benciloxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

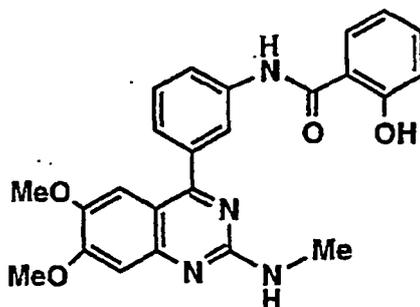


10 Partiendo de cloruro de 2-benciloxibenzoilo, se obtuvieron 500 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,15 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,79 (3H, s), 4,06 (3H, s), 5,13 (1H, m), 5,21 (2H, s), 7,03-7,09 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,23-7,31 (3H, m), 7,35 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,4 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,46-7,49 (2H, m), 7,53 (1H, ddd, J = 8,2, 2,4, 1,8 Hz), 7,53 (1H, ddd, J = 7,9, 1,4, 1,8 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 10,15 (1H, s a).

p.f.; 192-194 °C  
MASAS 521 (MH<sup>+</sup>)

20 Ejemplo 25: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(2-hidroxibenzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

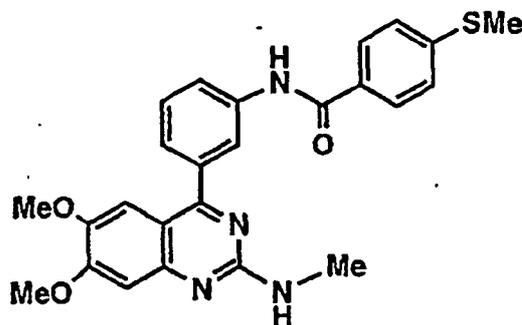


Partiendo de 388 mg de 4-[3-(2-benciloxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 24, se obtuvieron 278 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 21.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,91 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,95-7,08 (4H, m), 7,18 (1H, s), 7,42-7,53 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,81 (1H, ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 1,6 Hz), 10,57 (1H, s), 11,72 (1H, s a).

p.f.; 212-214 °C  
MASAS 431 (MH<sup>+</sup>)

30

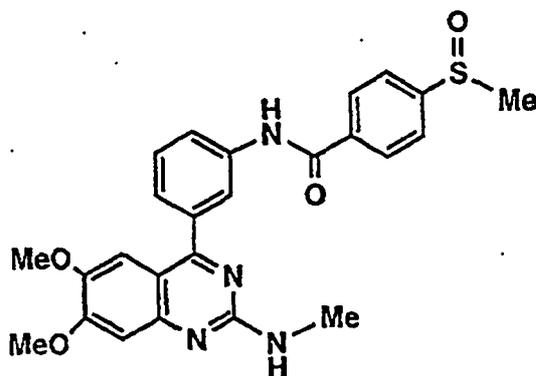
Ejemplo 26: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-metilbenzoilamino)fenil]quinazolina

Partiendo de 930 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7 y cloruro de 4-metilbenzoílo, se obtuvieron 1,23 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,53 (3H, s), 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,12 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,30-7,34 (2H, m), 7,49 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,9,7,7 Hz), 7,76-7,82 (3H, m), 7,90 (1H, s a), 7,98 (1H, dd, J = 1,8, 1,4 Hz).

p.f.; 209-211 °C

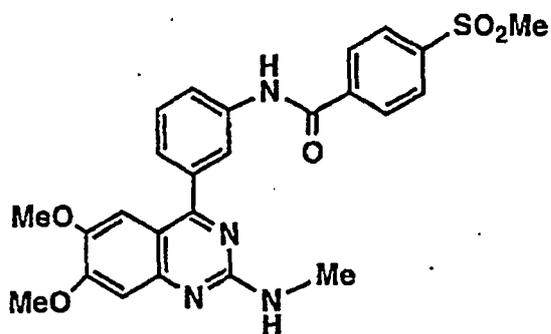
MASAS 461 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 27: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-metilsulfinilbenzoilamino)fenil]quinazolina

Se disolvieron 460 mg de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-metilbenzoilamino)fenil]quinazolina obtenida en el Ejemplo 26 en 1 ml de cloroformo, y a la misma se le añadieron gota a gota una solución que contenía 246 mg de ácido 3-cloroperbenzoico disuelto en 1 ml de cloroformo en refrigeración con hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C durante 15 minutos. Al mismo se le añadió acetato de etilo, se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 1:20). El producto se recrystalizó en hexano-acetato de etilo, dando 253 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,74 (3H, s), 3,11 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,16 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,50-7,59 (2H, m), 7,68-7,72 (2H, m), 7,85 (1H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,4 Hz), 7,98-8,02 (2H, m), 8,06 (1H, dd, J = 1,8, 1,4 Hz), 8,51 (1H, s a).

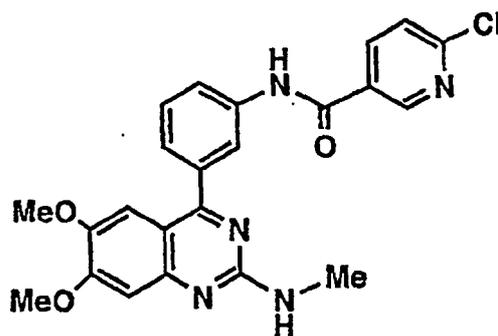
p.f.; 246-248 °C

MASAS 477 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 28: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-metilsulfonilbenzoilamino)fenil]quinazolina

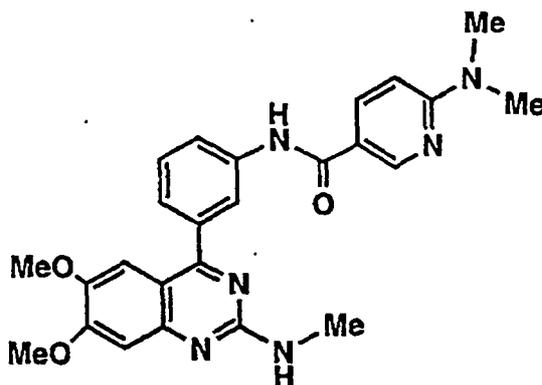
Partiendo de 230 mg de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-metiltiobenzoilamino)fenil]quinazolina obtenida en el Ejemplo 26, se obtuvieron 124 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 27.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,09 (3H, s), 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,13 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,53-7,59 (2H, m), 7,85 (1H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,4 Hz), 8,02-8,11 (6H, m).  
p.f.; 277-279 °C  
MASAS 493 (MH<sup>+</sup>)

10 Ejemplo 29: 4-[3-(6-Cloronicotinoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de cloruro de 6-cloronicotinoilo obtenido clorando 965 mg de ácido 6-cloronicotinoico con cloruro de tionilo, se obtuvieron 1,44 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros de la misma manera que en el Ejemplo 26. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,86 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,13 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 0,8 Hz), 7,51-7,58 (2H, m), 7,76 (1H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz), 8,03 (1H, s a), 8,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,6 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 2,6, 0,8).

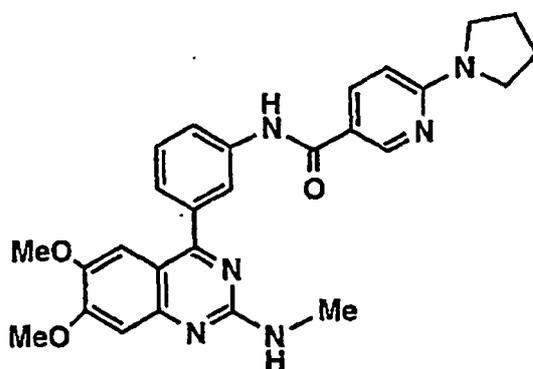
15 p.f.; 157-159 °C  
MASAS 450 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 30: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(6-dimetilaminonicotinoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Se suspendieron 225 mg de 4-[3-(6-cloronicotinoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 29, 122 mg de clorhidrato de dimetilamina y 304 mg de trietilamina en un disolvente mixto de 5 ml de isopropanol y 5 ml de tetrahidrofurano y se agitó a 130 °C durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Al mismo se le añadió acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3). El producto se recrystalizó en hexano-acetato de etilo, dando 185 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

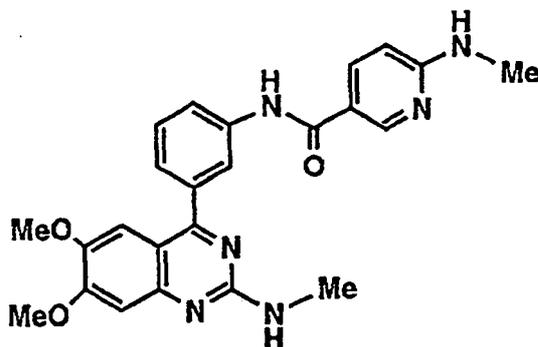
5  
10  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,17 (6H, s), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,14 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 8,9, 0,6 Hz), 7,07 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,46 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,75-7,79 (2H, m), 7,94-7,99 (2H, m), 8,70 (1H, dd, J = 2,6, 0,6 Hz).  
p.f.; 149-151 °C  
MASAS 459 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 31: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[1-(6-pirrolidinonicotinoilamino)fenil]quinazolina

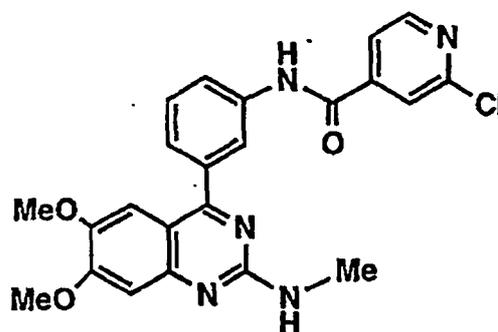


15  
20  
Partiendo de 167 mg de pirrolidina, se obtuvieron 183 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 30.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,01-2,08 (4H, m), 3,11 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,47-3,57 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,16 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J = 8,9, 0,6 Hz), 7,07 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,46 (1H, ddd, J = 7,7, 1,4, 1,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,73-7,80 (2H, m), 7,93-7,97 (2H, m), 8,69 (1H, dd, J = 2,3, 0,6 Hz).  
p.f.; 239-241 °C  
MASAS 485 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 32: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(6-metilaminonicotinoilamino)fenil]quinazolina



25  
30  
Partiendo de una solución de 5 ml de metilamina al 40% en metanol, se obtuvieron 162 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 30.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,99 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,00 (1H, m), 5,15 (1H, m), 6,43 (1H, dd, J = 8,8, 0,4 Hz), 7,07 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,44-7,56 (2H, m), 7,74-7,80 (2H, m), 7,94-7,98 (2H, m), 8,64 (1H, dd, J = 2,2, 0,4 Hz).  
p.f.; 193-195 °C  
MASAS 445 (MH<sup>+</sup>)

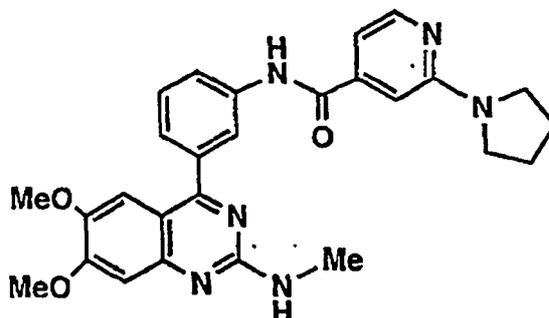
Ejemplo 33: 4-[3-(2-Cloroisonicotinoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de cloruro de 2-cloroisonicotinoilo obtenido clorando 946 mg de ácido 2-cloroisonicotinoico con cloruro de tionilo, se obtuvieron 1,07 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 26.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,86 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,12 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,55-7,58 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 5,1, 1,4 Hz), 7,72-7,78 (2H, m), 8,00 (1H, dd, J = 1,8, 1,4 Hz), 8,07 (1H, s), 8,56 (1H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz).

p.f.; 151-153 °C

MASAS 450 (MH<sup>+</sup>)

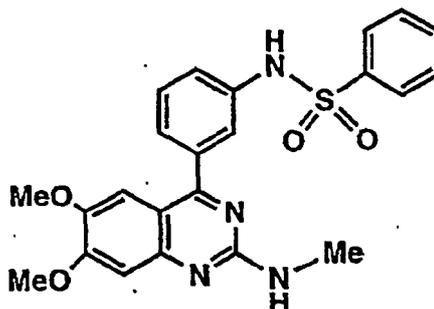
Ejemplo 34: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(2-pirrolidinonicotinoilamino)fenil]quinazolina

Partiendo de 225 mg de 4-[3-(2-cloroisonicotinoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina y 5 ml de pirrolidina, se obtuvieron 120 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 30.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,00-2,07 (4H, m), 3,11 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,47-3,54 (4H, m), 3,86 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,13 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 5,3, 1,5 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 1,5, 0,8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,49-7,57 (2H, m), 7,80 (1H, ddd, J = 7,7, 2,0, 1,4 Hz), 7,96-8,00 (2H, m), 8,27 (1H, dd, J = 5,3, 0,8 Hz).

p.f.; 135-137 °C

MASAS 485 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 35: 4-(3-Bencenosulfonamidafenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

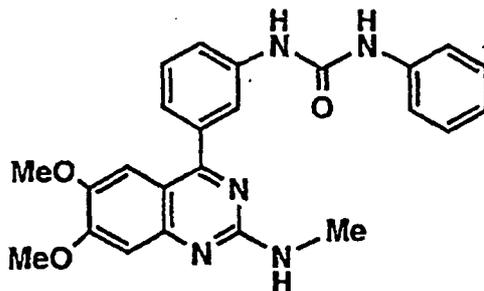
Partiendo de cloruro de bencenosulfonilo, se obtuvieron 295 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,11 (3H, d,  $J = 4,8$  Hz), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,43 (1H, m), 6,95-7,02 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,26-7,31 (2H, m), 7,39-7,47 (3H, m), 7,54 (1H, ddd,  $J = 7,4, 2,4, 1,1$  Hz), 7,74 (1H, s), 7,78-7,82 (2H, m).

p.f.: 230-232 °C

MASAS 451 ( $\text{MH}^+$ )

Ejemplo 36: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(3-fenilureido)fenil]quinazolina



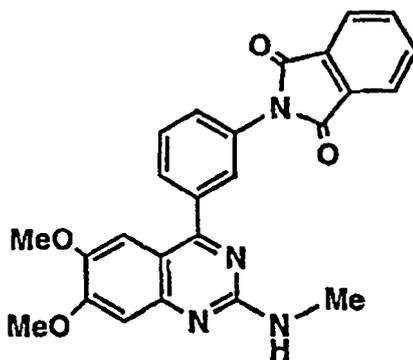
10 Se suspendieron 310 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7 y 131 mg de isocianato de benceno en 20 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo). El producto se recristalizó en

15 hexano-acetato de etilo-tetrahidrofurano, dando 374 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,10 (3H, d,  $J = 4,9$  Hz), 3,83 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,16 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,90 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,45 (1H, dd,  $J = 8,6, 7,7$  Hz), 7,56-7,60 (2H, m).

p.f.: 218-220 °C

MASAS 430 ( $\text{MH}^+$ )

20 Ejemplo 37: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(3-ftalimida fenil)quinazolina

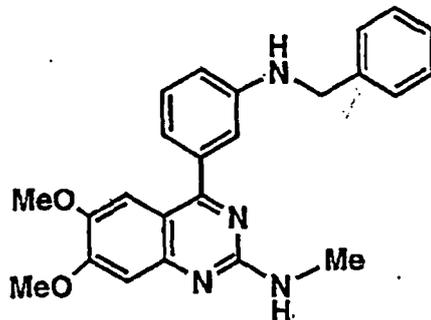


Se suspendieron 155 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7 y 110 mg de N-carboetoxi ftalimida en 10 ml de tetrahidrofurano y se agitó a 60 °C durante 18 horas.

25 Después de que a la misma se le añadieran 10 ml de diisopropil éter, los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con tetrahidro-furandiisopropil éter y después se secaron al aire, dando 191 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,90 (3H, d,  $J = 5,0$  Hz), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,66 (1H, ddd,  $J = 8,0, 2,0, 1,4$  Hz), 7,75 (1H, dd,  $J = 8,0, 7,8$  Hz), 7,81 (1H, ddd,  $J = 7,8, 1,4, 1,4$  Hz), 7,85 (1H, dd,  $J = 2,0, 1,4$  Hz), 7,90-7,95 (2H, m), 7,97-8,02 (2H, m).

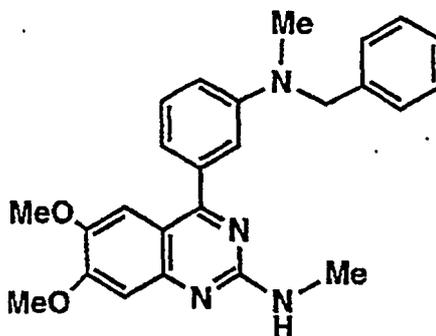
p.f.: 280-282 °C

30 MASAS 441 ( $\text{MH}^+$ )

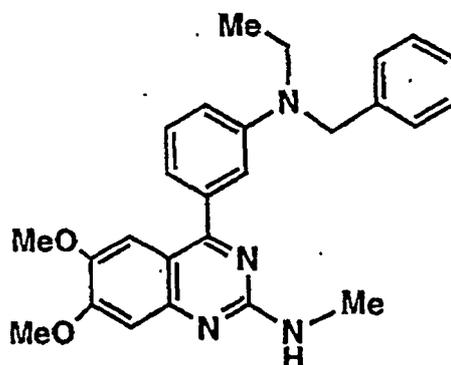
Ejemplo 38: 4-(3-Bencilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

- 5 Se suspendieron 310 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7, 85,5 mg de bromuro de bencilo y 138 mg de carbonato potásico en 10 ml N,N-dimetil formamida y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, la mezcla se lavó 5 veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1). El producto se recristalizó en hexano-acetato de etilo, dando 110 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,10 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,76 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,22 (1H, m), 4,38 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,16 (1H, m), 6,76 (1H, ddd, J = 8,2, 2,4, 0,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,00 (1H, ddd, J = 8,6, 1,6, 0,8 Hz), 7,06 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,25-7,42 (6H, m). p.f.; 146-148 °C  
MASAS 401 (MH<sup>+</sup>)

- 15 Ejemplo 39: 4-[3-(N-Bencil-N-metilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

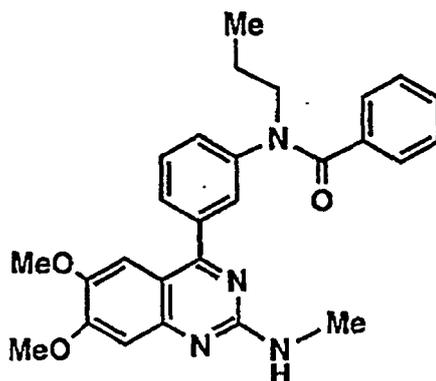


- Partiendo de 100 mg de 4-(3-bencilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 38 y 71,0 mg de yoduro de metilo, se obtuvieron 35,0 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 38.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,07 (3H, s), 3,11 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,74 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,60 (2H, s), 5,16 (1H, m), 6,88 (1H, ddd, J = 8,4, 2,4, 0,5 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,2, 0,5 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,21-7,37 (6H, m).  
MASAS 415 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 40: 4-[3-(N-bencil-N-etilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

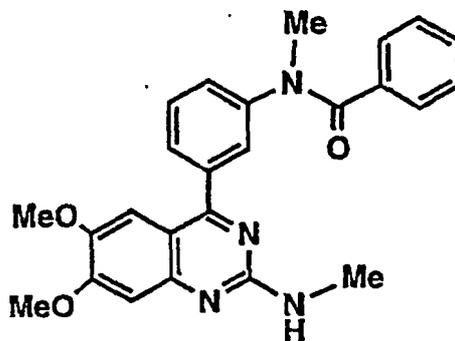
Partiendo de 78,0 mg de yoduro de etilo, se obtuvieron 28,0 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 39.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,09 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,52 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,75 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,12 (1H, m), 6,88 (1H, ddd, J = 8,4, 2,2, 0,5 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,2, 0,5 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,2, 1,2 Hz), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,20-7,34 (6H, m).  
MASAS 429 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 41: 4-[3-(N-bencil-N-propilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

- 10 Partiendo de 200 mg de 4-(3-bencilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 38 y 170 mg de 1-yodopropilo, se obtuvieron 66,0 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 38.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71 (2H, m), 3,09 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,74 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,12 (1H, m), 6,78 (1H, ddd, J = 8,4, 1,7, 0,7 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 7,6, 0,7 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,5, 1,7 Hz), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,20-7,34 (6H, m).  
p.f.; 75-77 °C  
MASAS 443 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 42: 4-[3-(N-benzoil-N-metilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Se disolvieron 207 mg de 4-(3-benzoilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 1 en 5 ml de tetrahidrofurano, y al mismo se le añadieron 0,667 ml de diisopropilamida de litio 1,5 M en hexano a -70 °C.

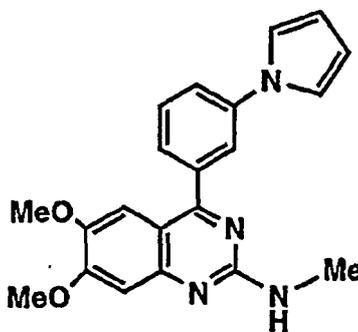
5 Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 minutos, y después a la misma se le añadieron 284 mg de yoduro de metilo. La mezcla regresó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, la mezcla se lavó dos veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3). El producto

10 se recrystalizó en hexano-acetato de etilo, dando 75 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,10 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,55 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,11 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,13-7,28 (4H, m), 7,35-7,40 (3H, m), 7,46-7,50 (2H, m).

p.f.: 198-200 °C

15 MASAS 429 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 43: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(1-pirrolil)fenil]quinazolina

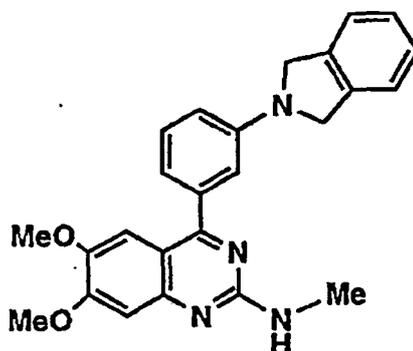
Se suspendieron 310 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7 y 132 mg de 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano en 1 ml de ácido acético y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, la mezcla se lavó tres veces con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1). El producto se recrystalizó en hexano-acetato de etilo, dando 179 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

20

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,17 (1H, m), 6,38 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,08 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,16 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,53-7,61 (3H, m), 7,74 (1H, dd, J = 1,8, 1,4 Hz).

p.f.: 199-201 °C

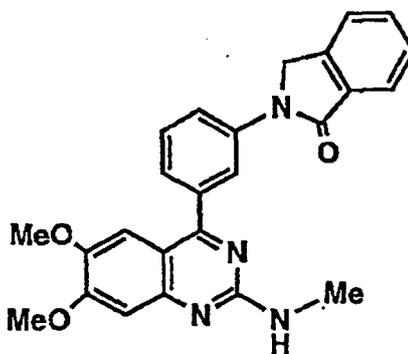
MASAS 361 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 44: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(2-isoindolinil)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Se disolvieron 827 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7, 705 mg de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-o-xileno y 738 mg de carbonato potásico en 30 ml N,N-dimetilformamida y se agitó a 60 °C durante 15 horas. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, la mezcla se lavó 5 veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1). El producto se recristalizó en hexano-acetato de etilo, dando 613 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

5  
10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,13 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,72 (4H, s), 5,16 (1H, m), 6,82 (1H, ddd, J = 8,2, 2,4, 0,8 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,04 (1H, ddd, J = 7,6, 1,6, 0,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,29-7,38 (4H, m), 7,44 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz).

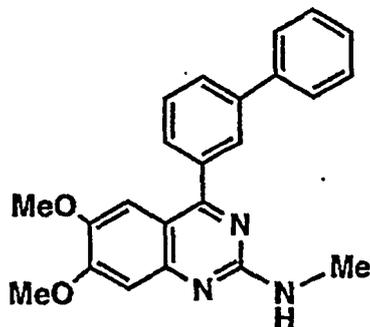
p.f.: 194-196 °C  
MASAS 413 ( $\text{MH}^+$ )

15 Ejemplo 45: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(1-oxo-2-isoindolinil)fenil]-2-metilaminoquinazol

Se disolvieron 155 mg de 4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 7, 67 mg de carbaldehído ftálico y 5 mg de ácido acético en 1 ml de cloroformo y se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, la mezcla se lavó dos veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3). El producto se recristalizó en hexano-acetato de etilo, dando 50,0 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

20  
25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,13 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,93 (2H, s), 5,18 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,49-7,57 (3H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,94 (1H, ddd, J = 7,4, 2,0, 1,0 Hz), 8,06 (1H, ddd, J = 8,2, 2,4, 1,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 2,0, 1,4 Hz).

p.f.: 230-232 °C  
MASAS 427 ( $\text{MH}^+$ )

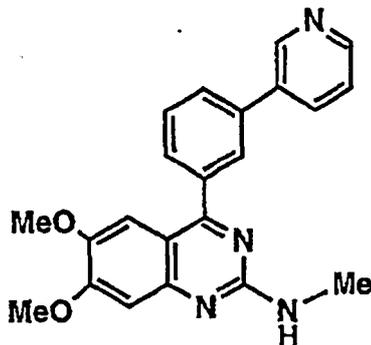
Ejemplo 46: 4-(3-Bifenilil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 90 mg de 4-(3-bifenilil)-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 2 y una solución de 10 ml de metilamina al 40% en metanol, se obtuvieron 808 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 8.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,14 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,58 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,37 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (2H, m), 7,67 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,75 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,93 (1H, t, J = 1,6 Hz).

p.f.; 183-185 °C

MASAS 372 (MH<sup>+</sup>)

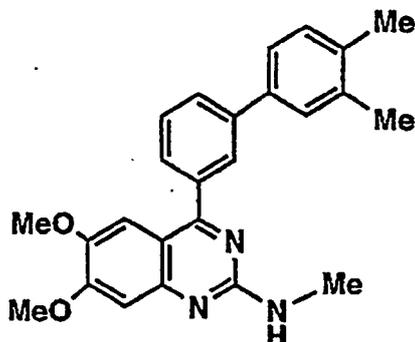
Ejemplo 47: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(3-piridil)fenil]quinazolina

Se suspendieron 250 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8, 150 mg de 3-piridil dietil borano, 50 mg de *tetraquis*(trifenilo fosfina)paladio, 50 mg de bromuro de tetrabutil amonio y 120 mg de hidróxido potásico en 10 ml de tetrahidrofurano y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, la mezcla se lavó dos veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol=30:1). El producto se recrystalizó en hexano-cloroformo, dando 210 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

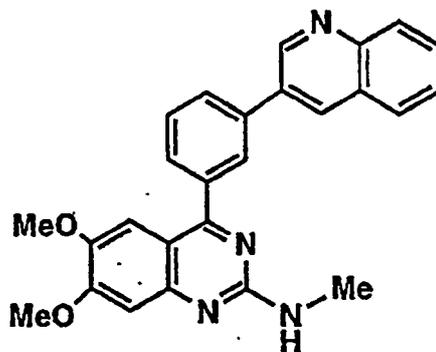
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,14 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,13 (1H, s a), 7,10 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,65 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,92-7,95 (2H, m), 8,62 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 2,4, 0,8 Hz).

p.f.; 186-188 °C

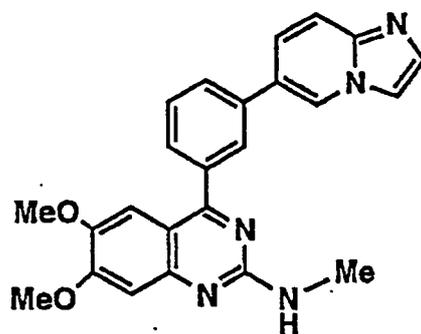
MASAS 373 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 48: 6,7-Dimetoxi-4-(3',4'-dimetil-3-bifenil)-2-metilaminoquinazolina

Se suspendieron 250 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8, 200 mg de ácido 1,2-dimetil-4-fenil bórico obtenido de 4-bromo-o-xileno de acuerdo con el procedimiento de J. Org. Chem., 56, 3763 (1991) y 50 mg de *tetraquis*(trifenilo fosfina)paladio en un disolvente mixto de 20 ml de tolueno, 5 ml de metanol y 10 ml de carbonato sódico acuoso 2 M y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La fase orgánica se recuperó, se lavó dos veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1). El producto se recrystalizó en hexano-diisopropil éter, dando 186 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,31 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,14 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,14 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,22 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,73 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,90 (1H, t, J = 1,6 Hz). p.f.: 149-151 °C MASAS 400 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 49: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(3-quinilil)fenil]quinazolina

Se suspendieron 250 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8, 300 mg de 3-quinilil dietil borano obtenido de 4-bromoquinolina de acuerdo con el procedimiento de Heterocycles, 22, 2471 (1984), 50 mg de *tetraquis*(trifenilo fosfina)paladio, 50 mg de bromuro de tetrabutil amonio y 120 mg de hidróxido potásico en 10 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de a la misma se le añadió etilo acetato, la mezcla se lavó dos veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol=30:1). El producto se recrystalizó en hexano-cloroformo, dando 236 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,15 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,83 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,16 (1H, s a), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,70 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,87-7,90 (2H, m), 8,06 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,25 (1H, d, J = 2,4 Hz). p.f.: 218-220 °C MASAS 423 (MH<sup>+</sup>)

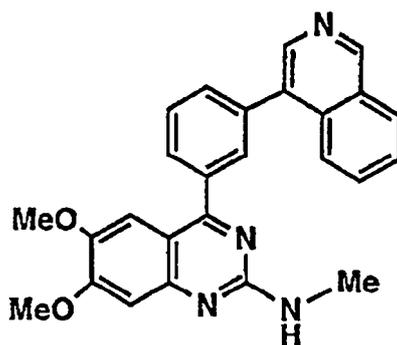
Ejemplo 50: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(imidazo[1,2-a]piridina-6-il)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 250 mg de imidazo[1,2-a]piridin-6-il dietil borano obtenido a partir de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina de acuerdo con el procedimiento de Heterocycles, 22, 2471, 1984, se obtuvieron 176 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 49.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,14 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,15 (1H, s a), 7,10 (2H, s), 7,49 (1H, dd, J = 5,4, 1,8 Hz), 7,62-7,74 (6H, m), 7,91 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 1,6, 0,8 Hz).

p.f.; 237-239 °C

MASAS 412 (MH<sup>+</sup>)

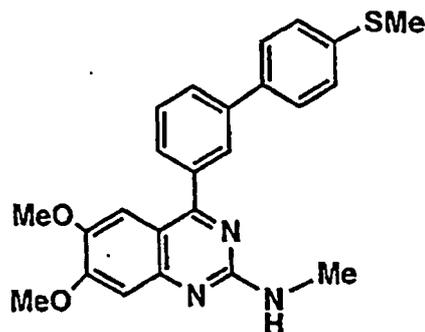
10 Ejemplo 51: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-isoquinolil)fenil]quinazolina

Partiendo de 250 mg de 4-isoquinolil dietil borano obtenido a partir de 4-bromoisoquinolina de acuerdo con el procedimiento de Heterocycles, 22, 2471, 1984, se obtuvieron 147 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 49.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,85 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,13 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,63-7,73 (4H, m), 7,83 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,98 (1H, m), 8,07 (1H, m), 8,56 (1H, s), 9,29 (1H, s).

p.f.; 181-183 °C

MASAS 423 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 52: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(4'-metiltio-3-bifenil)quinazolina

20

Partiendo de 450 mg de ácido 4-metiltiofenilbórico obtenido a partir de 750 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-

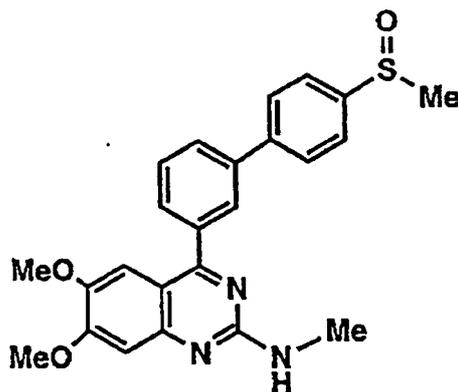
metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8 y 4-bromotioanisol de acuerdo con el procedimiento de J. Org. Chem., 56, 3763, 1991, se obtuvieron 523 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 48.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,53 (3H, s), 3,14 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,81 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,14 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,72 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,90 (1H, t, J = 1,6 Hz).

p.f.; 140-142 °C

MASAS 418 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 53: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(4'-metilsulfinil-3-bifenil)quinazolina



10

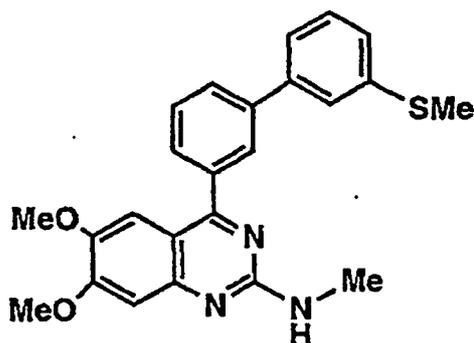
Partiendo de 250 mg de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-(4'-metiltio-3-bifenil)quinazolina obtenida en el Ejemplo 52, se obtuvieron 139 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 27.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,78 (3H, s), 3,13 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,81 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,17 (1H, s a), 7,10 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, dt, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, dt, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, t, J = 1,6 Hz).

p.f.; 153-155 °C

MASAS 434 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 54: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(3'-metilamino-3-bifenil)quinazolina



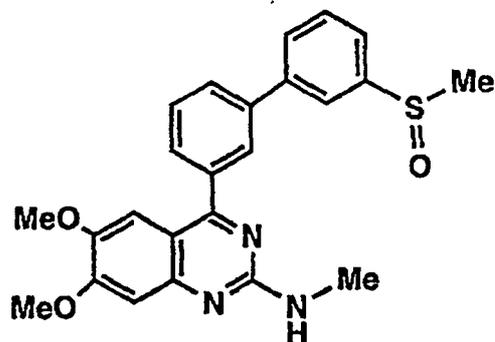
20

Partiendo de 450 mg de ácido 3-metiltiofenilbórico obtenido a partir de 3-bromotioanisol de acuerdo con el procedimiento de J. Org. Chem., 56, 3763, 1991, se obtuvieron 485 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 52.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,53 (3H, s), 3,14 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,15 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,27 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,53 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,68 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,73 (1H, dt, J = 7,6,1,6 Hz), 7,90 (1H, t, J = 1,6 Hz).

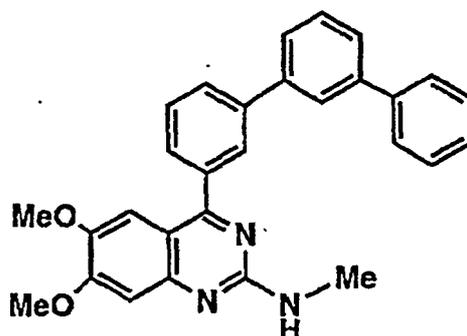
p.f.; 195-197 °C

MASAS 418 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 55: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(3'-metil sulfenil-3-bifenil)quinazolina

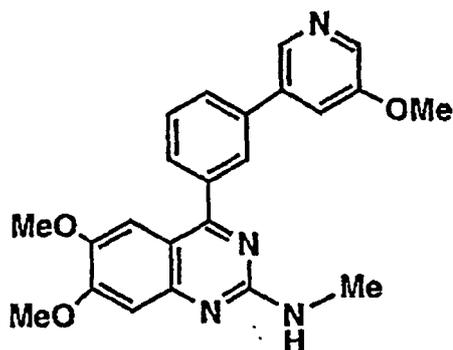
Partiendo de 250 mg de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-(3'-metiltio-3-bifenil)quinazolina obtenida en el Ejemplo 54, se obtuvieron 145 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 27.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,78 (3H, s), 3,14 (3H, d,  $J = 5,2$  Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,15 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,61-7,65 (3H, m), 7,71 (1H, dt,  $J = 7,6, 1,6$  Hz), 7,77-7,80 (2H, m), 7,95-7,97 (2H, m).  
p.f.: 163-165 °C  
MASAS 434 ( $\text{MH}^+$ )

10 Ejemplo 56: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(3'-fenil-3-bifenil)quinazolina

Partiendo de 200 mg de ácido 3-bifenilbórico, se obtuvieron 202 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 48.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,13 (3H, d,  $J = 5,2$  Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,16 (1H, s a 7,10 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,37 (1H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 7,53 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,59-7,65 (5H, m), 7,69 (1H, dt,  $J = 7,6, 1,6$  Hz), 7,81 (1H, dt,  $J = 7,6, 1,6$  Hz), 7,86 (1H, t,  $J = 1,6$  Hz), 7,98 (1H, t,  $J = 1,6$  Hz).  
p.f.: 193-195 °C  
MASAS 448 ( $\text{MH}^+$ )

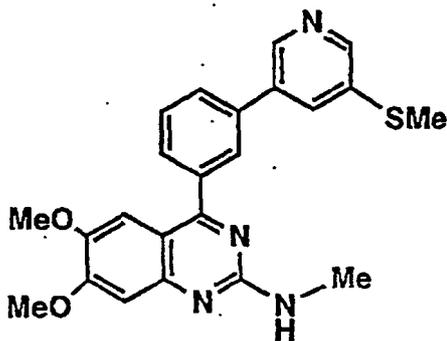
15 Ejemplo 57: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(5-metoxi-3-piridil)fenil]-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 250 mg de 3-metoxipiridin-5-il dietil borano obtenido a partir de 3-bromo-5-metoxipiridina de acuerdo con el procedimiento de Heterocycles, 22, 2471, 1984, se obtuvieron 206 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 49.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,14 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,14 (1H, s a), 7,10 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 2,8, 1,8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,75 (2H, m), 7,91 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,8 Hz).

p.f.; 225-227 °C  
MASAS 403 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 58: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(5metiltio-3-piridil)fenil]quinazolina

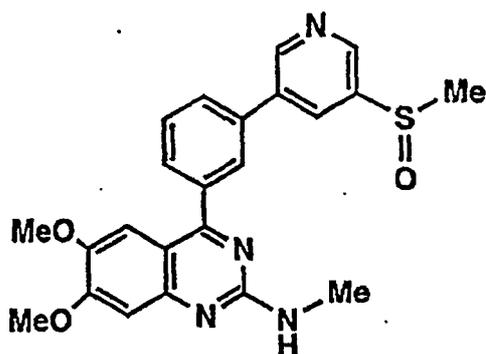


10 Partiendo de 550 mg de 3-metiltiopiridin-5-il dietil borano obtenido a partir de 3-bromo-5-metiltiopiridina de acuerdo con el procedimiento de Heterocycles, 22, 2471, 1984, se obtuvieron 440 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 52.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,56 (3H, s), 3,14 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,15 (1H, s a), 7,10 (2H, s), 7,65 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,71-7,75 (2H, m), 7,79 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,90 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,2 Hz).

p.f.; 184-186 °C  
MASAS 419 (MH<sup>+</sup>)

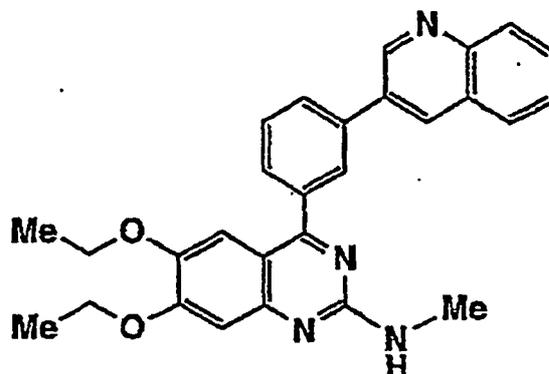
Ejemplo 59: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metilsulfinil-3-piridil)fenil]quinazolina



20 Partiendo de 250 mg de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metiltio-3-piridil)fenil]quinazolina obtenida en el Ejemplo 58, se obtuvieron 124 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 27.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,86 (3H, s), 3,14 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,16 (1H, s a), 7,08 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,68 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,77-7,82 (2H, m), 7,98 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,35 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,03 (1H, d, J = 2,0 Hz).

p.f.; 208-210 °C  
MASAS 435 (MH<sup>-</sup>)

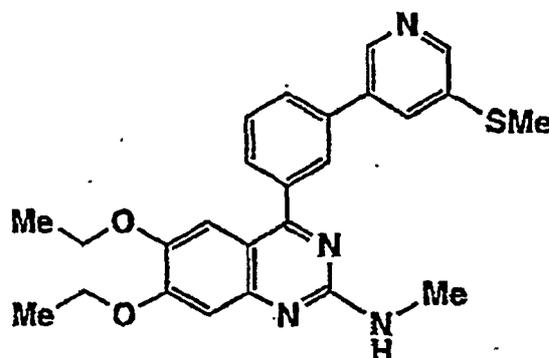
Ejemplo 60: 6,7-Dietoxi-2-metilamino-4-[3-(3-quinolil)fenil]quinazolina

Partiendo de 250 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dietoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 15 y 200 mg de 3-quinolil dietil borano, se obtuvieron 121 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 49.

p.f.; 157-159 °C

MASAS 451 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,14 (3H, d, J = 5,2 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,12 (1H, s a), 7,08 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,71 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 8,05 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,25 (1H, d, J = 2,4 Hz).

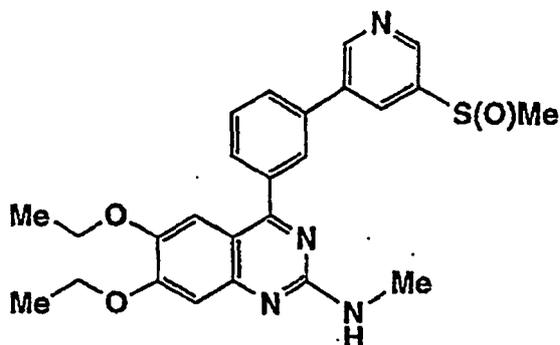
Ejemplo 61: 6,7-Dietoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metiltio-3-piridil)fenil]quinazolina

Partiendo de 1,00 g de 4-(3-bromofenil)-6,7-dietoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 15 y 700 mg de 3-metiltiopiridin-5-il dietil borano, se obtuvieron 472 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 49.

p.f.; 105-107 °C

MASAS 447 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,55 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 3,13 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,12 (1H, s a), 7,07 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,70-7,75 (2H, m), 7,78 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,89 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,2 Hz).

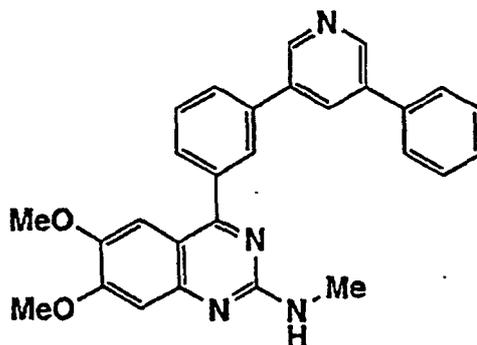
Ejemplo 62: 6,7-Dietoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metilsulfinil-3-piridil)fenil]quinazolina

Partiendo de 360 mg de 6,7-dietoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metiltio-3-piridil)fenil]quinazolina obtenida en el Ejemplo 61, se obtuvieron 84 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 27.

p.f.; 188-190 °C

MASAS 463 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,86 (3H, s), 3,13 (3H, d, J = 5,2 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,17 (1H, s a), 7,07 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,68 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,74-7,81 (2H, m), 7,97 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,34 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,03 (1H, d, J = 2,0 Hz).

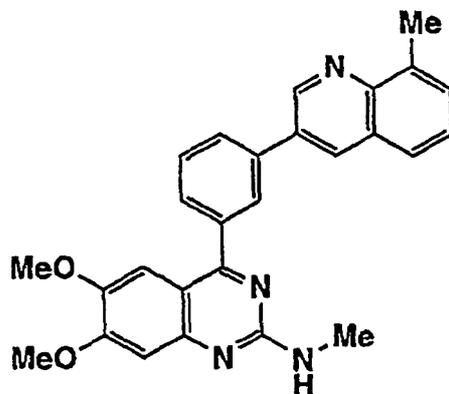
Ejemplo 63: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(5-fenil-3-piridil)fenil]quinazolina

Partiendo de 250 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8 y 250 mg de 5-fenil-3-piridil dietil borano, se obtuvieron 190 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 49.

p.f.; 200-202 °C

MASAS 449 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,14 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,16 (1H, s a), 7,10 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,62-7,70 (3H, m), 7,75 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,98 (1H, t, J = 1,4 Hz), 8,11 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz).

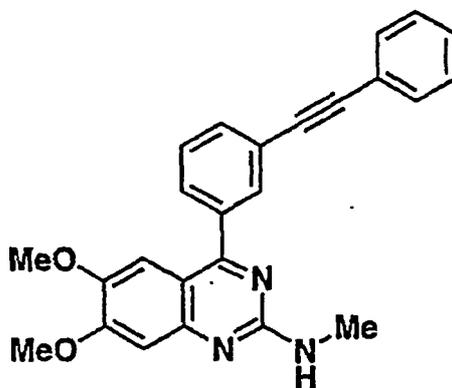
Ejemplo 64: 6,7-Dimetoxi-4-[3-(8-metil-3-quinolil)fenil]-2-metilaminoquinazol

Partiendo de 250 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8 y 220 mg de 8-metil-3-quinolil dietil borano, se obtuvieron 110 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 49.

p.f.: 188-190 °C

MASAS 437 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,86 (3H, s), 3,15 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,83 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,17 (1H, s a), 7,11 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J = 8,0,7,2 Hz), 7,60 (1H, m), 7,68-7,78 (3H, m), 7,89 (1H, m), 8,07 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,27 (1H, d, J = 1,6 Hz).

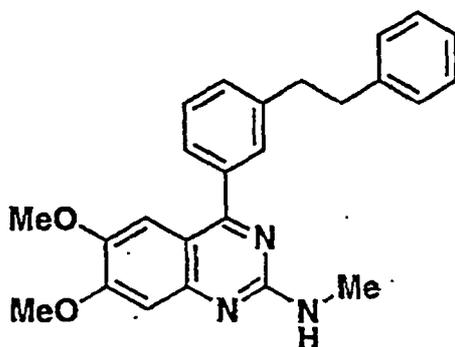
Ejemplo 65: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(2-fenil etil)fenil]quinazolina

Se suspendieron 374 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8, 153 mg de fenil acetileno, 70,2 mg de dicloruro de bis(trifenilo fosfina)paladio, 19,0 mg de yoduro de cobre y 202 mg de trietil-amina en 10 ml de N,N-dimetilformamida y se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de que a la misma se le añadiera acetato de etilo, la mezcla se lavó dos veces con agua y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1). El producto se recrystalizó en hexano-etanol, dando 111 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

p.f.: 102-104 °C

MASAS 396 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,83 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,15 (1H, s a), 7,06 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,33-7,40 (3H, m), 7,50-7,57 (3H, m), 7,64 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,68 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,87 (1H, t, J = 1,6 Hz).

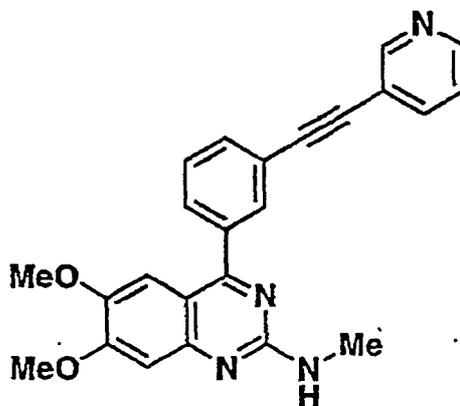
Ejemplo 66: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(2-feniletil)fenil]quinazolina

Se suspendieron 70,0 mg de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(2-fenilo etinil)fenil]quinazolona obtenida en el Ejemplo 65, 50,0 mg de catalizador de Lindlar y 50,0 mg de trietilamina en un disolvente mixto de 5 ml de etanol y 5 ml de tetrahidrofurano. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó durante 6 horas a una presión ordinaria a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. Después, el producto en bruto se purificó y se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1). El producto se recrystalizó en hexano-isopropanol, dando 45,0 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

5 p.f.; 95-97 °C

MASAS 400 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,95-3,06 (4H, m), 3,13 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,80 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,17 (1H, s a), 7,08 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,17-7,24 (3H, m), 7,25-7,36 (3H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,51-7,58 (2H, m).

Ejemplo 67: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-[2-(3-piridil)etinil]fenil]quinazolina

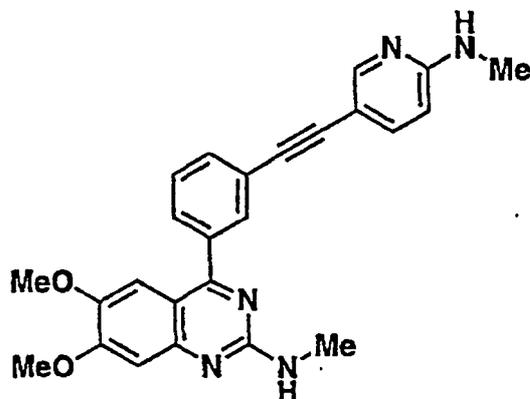
15

Partiendo de 374 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolona obtenida en el Ejemplo de Producción 8 y 163 mg de 3-piridilacetileno obtenido a partir de 3-bromopiridina, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 65.

p.f.; 103-105 °C

20 MASAS 397 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,83 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,17 (1H, s a), 7,05 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,30 (1H, ddd, J = 8,0, 5,0, 1,0 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 7,82 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,89 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 5,0, 2,0 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 2,0, 1,0 Hz).

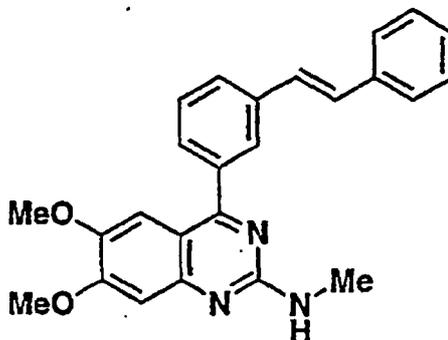
Ejemplo 68: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-[2-(6-metilamino-3-piridil)etnil]fenil]quinazolina

Partiendo de 250 mg de 4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 8 y 166 mg de 6-metilamino-3-piridilacetileno obtenido a partir de 2,5-dibromopiridina, se obtuvieron 68 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 65.

p.f.; 136-138 °C

MASAS 426 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,95 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,13 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,74 (1H, s a), 5,15 (1H, s a), 6,36 (1H, dd, J = 8,6, 0,4 Hz), 7,06 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,50 (1H, t, 7,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,60-7,66 (2H, m), 7,83 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz).

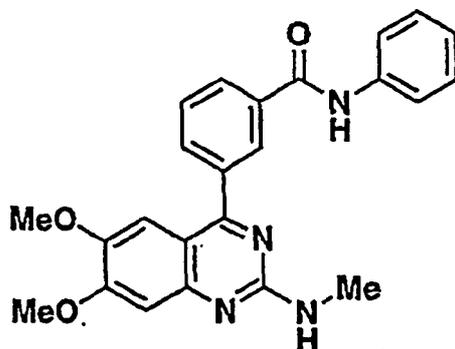
Ejemplo 69: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(2-feniletil)fenil]quinazolina

Se sometió de una manera habitual 6,7-dimetoxi-4-(3-formilfenil)-2-metilaminoquinazolina (323 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 18 a una reacción de Wittig-Horner con fosfonato de dietil bencilo, dando 145 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

p.f.; 110-112 °C

MASAS 398 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,14 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,81 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,17 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,19 (2H, s), 7,28 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,50-7,60 (4H, m), 7,66 (1H, dt, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,85 (1H, t, J = 1,5 Hz).

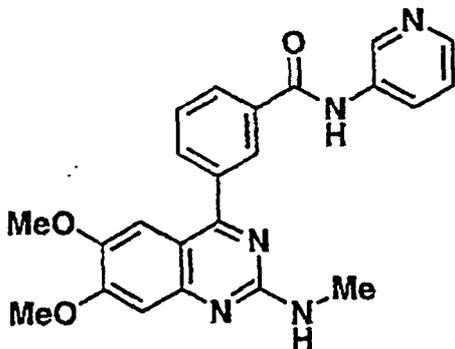
Ejemplo 70: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[3-fenilcarbamoilfenil]quinazolina

Se hizo reaccionar 2-cloro-4-(3-cloroformilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolina (310 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 17 con anilina de manera convencional, y después se trató de la misma manera que en el Ejemplo 46, dando 226 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

p.f.: 242-244 °C

MASAS 415 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,81 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,16 (1H, s a), 7,00 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,17 (1H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,64-7,70 (3H, m), 7,87 (1H, m), 7,98 (1H, s a), 8,04 (1H, m), 8,19 (1H, t, J = 1,6 Hz).

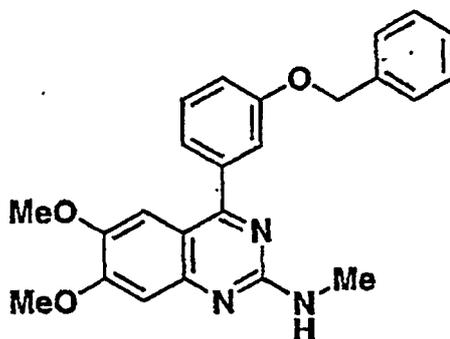
Ejemplo 71: 6,7-Diemtoxi-2-metilamino-4-[3-(3-piridil)carbamoilfenil]quinazolina

Se hizo reaccionar 2-cloro-4-(3-cloroformilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolina (310 mg) obtenida en el Ejemplo de Producción 17 con 3-aminopiridina de manera convencional, y después se trató de la misma manera que en el Ejemplo 46, dando 182 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

p.f.: 238-240 °C

MASAS 416 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,17 (1H, s a), 6,97 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 8,4,4,4 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,88 (1H, m), 8,08 (1H, m), 8,20-8,26 (2H, m), 8,33 (1H, m), 8,41 (1H, dd, J = 4,4, 2,0 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz).

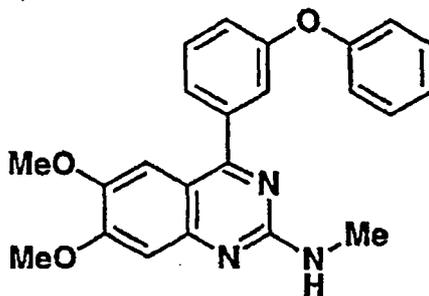
Ejemplo 72: 4-(3-Benciloxifenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 500 mg de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-benciloxifenil)quinazolina obtenida a partir de 3,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y ácido 3-benciloxifenilo bórico de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1, se obtuvieron 391 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 46.

p.f.: 116-118 °C

MASAS 402 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,12 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,78 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,07 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 6,8, 0,8 Hz), 7,27 (1H, m), 7,31-7,46 (7H, m).

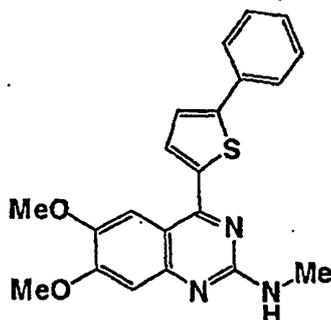
Ejemplo 73: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(3-fenoxifenil)fenilquinazolina

Partiendo de 250 mg de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(3-fenoxifenil)quinazolina obtenida a partir de 3,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y ácido 3-fenoxifenilo bórico de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1, se obtuvieron 146 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 46.

p.f.: 157-159 °C

MASAS 388 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,11 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,12 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,12 (1H, m), 7,17 (1H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,43 (1H, dt, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 74: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(5-fenil-2-tienil)quinazolina

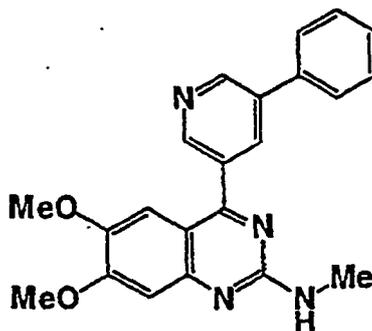
Partiendo de 286 mg de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(5-fenil-2-tienil)quinazolina obtenida a partir de 3,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y ácido 5-fenil-2-tienilbórico de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1, se obtuvieron 180 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 46.

5 p.f.; 201-203 °C

MASAS 378 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,97 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,09 (1H, s a), 7,05 (1H, s), 7,35 (1H, m), 7,40-7,46 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,68-7,74 (3H, m).

Ejemplo 75: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-(5-fenil-3-piridil)quinazolina



10

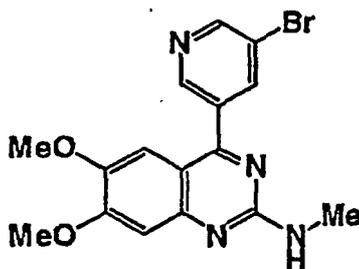
Partiendo de 445 mg de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(5-fenil-3-piridil)quinazolina obtenida a partir de 3,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y ácido 5-fenil-3-piridilbórico de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1, se obtuvieron 220 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 46.

15 p.f.; 177-179 °C

MASAS 373 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,11 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,84 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,16 (1H, s a), 7,07 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 8,24 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,0 Hz).

20 Ejemplo 76: 4-(5-Bromo-3-piridil)-6,7-dimetoxi-2 metilaminoquinazolina



25

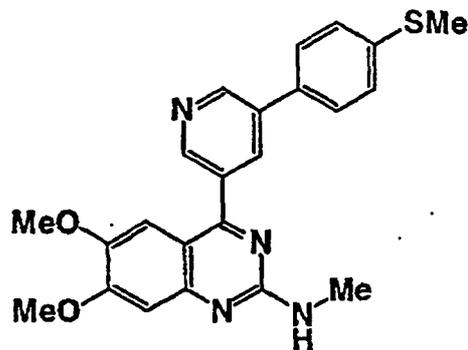
Partiendo de 2,40 g de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(5-bromo-3-piridil)quinazolina obtenida a partir de 3,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y ácido 5-bromo-3-piridilbórico de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1, se obtuvieron 1,46 g del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 46.

p.f.; 228-230 °C

MASAS 375, 377 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,12 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,85 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,15 (1H, s a), 6,96 (1H, s), 7,07 (1H, s), 8,21 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,0 Hz).

30

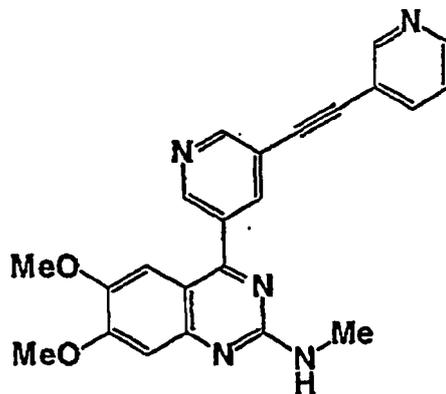
Ejemplo 77: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[5-(4-metiltiopenil)-3-piridil]quinazolina

Partiendo de 375 mg de 4-(5-bromo-3-piridil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 76 y 225 mg de ácido 4-metiltiofenilbórico, se obtuvieron 440 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 48.

p.f.; 170-172 °C

MASAS 419 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,54 (3H, s), 3,13 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,84 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,18 (1H, s a), 7,06 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,35-7,40 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 8,21 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,0 Hz).

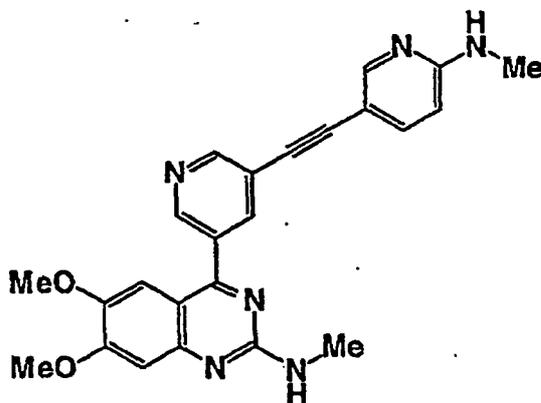
Ejemplo 78: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4-[5-[2-(3-piridil)etil]-3-piridil]quinazolina

Partiendo de 250 mg de 4-(5-bromo-3-piridil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 76 y 195 mg de 3-piridilacetileno obtenido a partir de 3-bromopiridina, se obtuvieron 184 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 71.

p.f.; 208-211 °C

MASAS 398 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,13 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,85 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,17 (1H, b s), 6,99 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,33 (1H, ddd, J = 8,0, 5,0, 1,0 Hz), 7,85 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,20 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 5,0, 2,0 Hz), 8,81 (1H, dd, J = 2,0, 1,0 Hz), 8,91 (2H, d, J = 2,0 Hz).

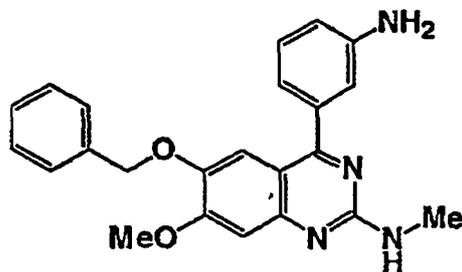
Ejemplo 79: 6,7-Dimetoxi-2-metilamino-4[5-[2-(6-metilamino-3-piridil)etil]-3-piridil]quinazolina

Partiendo de 250 mg de 4-(5-bromo-3-piridil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina obtenida en el Ejemplo 76 y 166 mg de 6-metilamino-3-piridilacetileno obtenido a partir de 2,5-dibromopiridina, se obtuvieron 215 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 65.

p.f.; 160-162 °C

MASAS 427 (MH<sup>+</sup>)

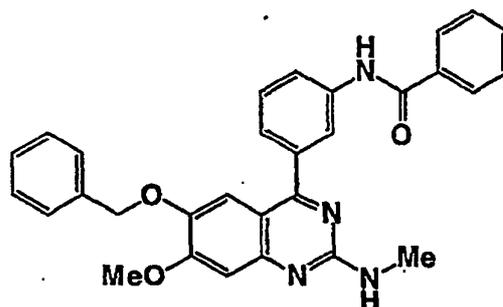
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 2,97 (3H, d, J = 5,4 Hz), 3,13 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,85 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,82 (1H, s a), 5,17 (1H, s a), 6,38 (1H, dd, J = 8,6, 0,6 Hz), 6,99 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 8,12 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 2,2, 0,6 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 80: 4-(3-Aminofenil)-6-benciloxi-7-metoxi-2-metilaminoquinazolina

Partiendo de 289 mg de 4-(3-aminofenil)-6-benciloxi-2-cloro-7-metoxiquinazolina obtenida a partir de 6-benciloxi-2,4-dicloro-7-metoxiquinazolina obtenida en el Ejemplo de Producción 19 y ácido 3-aminofenilo bórico de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 1, se obtuvieron 295 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 46.

MASAS 387 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,10 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,72 (2H, m), 4,03 (3H, s), 5,06-5,14 (3H, m), 6,78-6,84 (3H, m), 7,06 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,28-7,40 (5H, m).

Ejemplo 81: 4-(3-Benzoilaminofenil)-6-benciloxi-7-metoxi-2-metilaminoquinazolina

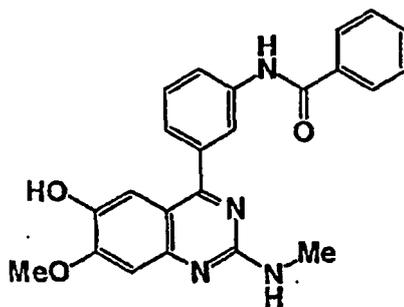
Se benciló 4-(3-aminofenil)-6-benciloxi-7-metoxi-2-metilaminoquinazolina (248 mg) obtenida en el Ejemplo 80 de manera convencional, dando 298 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

p.f.; 204-206 °C

MASAS 491 (MH<sup>+</sup>)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,13 (3H, d, J = 5,0 Hz), 4,04 (3H, s), 5,11 (1H, s a), 5,15 (2H, s), 7,08 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,20-7,25 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,43-7,61 (4H, m), 7,78 (1H, m), 7,85-7,93 (4H, m).

Ejemplo 82: 4-(3-Benzolaminofenil)-6-hidroxi-6-metoxi-2-metilaminoquinazolina



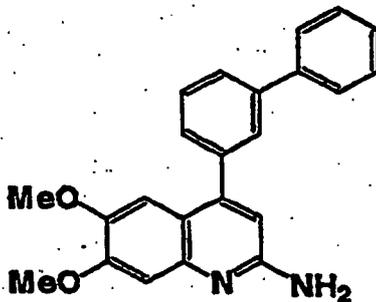
Se redujo catalíticamente 4-(3-benzoylamino-phenyl)-6-benciloxi-7-metoxi-2-metilaminoquinazolina (245 mg) obtenida en el Ejemplo 81 de manera convencional, dando 166 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

p.f.; 145-147 °C

MASAS 401 (MH<sup>+</sup>)

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,09 (3H, d, J = 5,1 Hz), 4,01 (3H, s), 5,18 (1H, s a), 7,06 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,54 (1H, m), 7,82-7,92 (4H, m), 8,11 (1H, s a).

Ejemplo 83: 2-Amino-4-(3-bifenilil)-6,7-dimetoxiquinolona (Referencia)

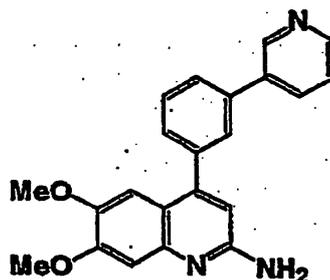


Partiendo de 180 mg de 2-amino-4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinolona obtenida en el Ejemplo de Producción 20 y 91,4 mg de ácido fenil bórico, se obtuvieron 168 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 48.

- 20 MASAS 357 (MH<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ; 3,79 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,60 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,58 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62-7,67 (2H, m), 7,69-7,74 (2H, m).

Ejemplo 84: 2-Amino-6,7-dimetoxi-4[3-(3-piridil)fenil]quinolona (Referencia)



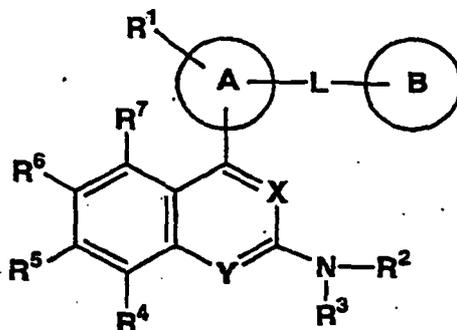
Partiendo de 180 mg de 2-amino-4-(3-bromofenil)-6,7-dimetoxiquinolina obtenida en el Ejemplo 20 y 92 mg de ácido 3-piridil bórico, se obtuvieron 95 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 48.

MASAS 358 (ME+)

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,79 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,61 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,39 (11H, m), 7,56 (1H, m), 7,63 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,68-7,72 (2H, m), 7,93 (1H, m), 7,92-7,95 (2H, m), 8,62 (1H, dd, J = 4,8, 2,0 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula, su sal o hidratos del mismo.



5 en la que el anillo A es un anillo hidrocarburo aromático que puede tener un heteroátomo,  
el anillo B representa:

- 1) un anillo hidrocarburo saturado que puede tener un grupo sustituyente,
- 2) un anillo hidrocarburo insaturado que puede tener un grupo sustituyente,
- 3) un anillo heterocíclico saturado que puede tener un grupo sustituyente o
- 4) un anillo heterocíclico insaturado que puede tener un grupo sustituyente,

R<sup>1</sup> representa:

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) un átomo de halógeno,
- 3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
- 4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o
- 5) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo acilo,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan:

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
- 3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
- 4) un grupo alqueno C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente o
- 5) un grupo acilo,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y representan:

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) un átomo de halógeno,
- 3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
- 4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
- 5) un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente,
- 6) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
- 7) un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
- 8) un grupo aril alcoxi que puede tener un grupo sustituyente o
- 9) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> que puede tener un grupo sustituyente,
- 10) un grupo hidroxilo,
- 11) un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo acilo
- 12) un grupo nitro,
- 13) un grupo ciano,
- 14) un grupo carboxilo o
- 15) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o
- 16) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> vecinos pueden estar combinados para formar un anillo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y el anillo puede formar un anillo heterocíclico que contiene uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

L representa:

- 1) un enlace sencillo,

- 2) un grupo alquileo  $C_{1-6}$  que puede tener un grupo sustituyente,  
 3) un grupo alquenileno  $C_{2-6}$  que puede tener un grupo sustituyente,  
 4) un grupo alquinileno  $C_{2-6}$  que puede tener un grupo sustituyente o  
 5) un grupo representado por la fórmula -E-G- (en la que E representa:

- 5 a) un átomo de oxígeno,  
 b) un átomo de azufre,  
 c) la fórmula -CO-,  
 d) -SO-,  
 e)  $-SO_2^-$ ,  
 10 f)  $-N(R^8)-$  (en la que  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo acilo),  
 g)  $-N(R^9)-CO-$  (en la que  $R^9$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ) o  
 h)  $-(CH_2)_m-$  (en la que m es un número entero de 0 a 6) que puede tener un grupo sustituyente, y

G representa:

- 15 a) un grupo sulfonilo,  
 b) la fórmula  $-N(R^{10})-$  (en la que  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo acilo) o  
 c)  $-(CH_2)_n-$  (en la que n es un número entero de 0 a 6)), y X e Y son ambos átomos de nitrógeno.

2. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que el anillo A es un anillo benceno, un anillo naftaleno, un anillo piridina o un anillo tiofeno.

- 20 3. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que el anillo B es un anillo hidrocarburo  $C_{3-7}$  que puede tener un grupo sustituyente, un anillo aromático que puede tener un grupo sustituyente o un anillo heterocíclico aromático que puede tener un grupo sustituyente.

- 25 4. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que el anillo B es un anillo hidrocarburo  $C_{3-7}$  que puede tener un grupo sustituyente, un anillo benceno que puede tener un grupo sustituyente, un anillo naftaleno que puede tener un grupo sustituyente, un anillo piridina que puede tener un grupo sustituyente, un anillo pirrol que puede tener un grupo sustituyente, un anillo quinolina que puede tener un grupo sustituyente, un anillo imidazopiridina que puede tener un grupo sustituyente, un anillo isoindol, un anillo ftalimida o un anillo benceno que puede estar sustituido con un grupo alquileo dioxi.

- 30 5. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que el anillo A es un anillo benceno que puede tener un grupo sustituyente, y el anillo B es un anillo hidrocarburo  $C_{3-7}$  que puede tener un grupo sustituyente, un anillo benceno que puede tener un grupo sustituyente o un grupo piridina que puede tener un grupo sustituyente.

6. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno.

- 35 7. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y representan un hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con un átomo de halógeno.

8. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que  $R^3$  es un grupo metilo o un grupo etilo, y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno.

- 40 9. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que puede tener un grupo sustituyente, un grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede tener un grupo sustituyente o un grupo aril alcoxi que puede tener un grupo sustituyente.

- 45 10. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que tanto  $R^4$  como  $R^7$  son átomos de hidrógeno,  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y representan un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo hidroxilo o grupo benciloxi que puede estar sustituido con un átomo de halógeno.

11. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que L es un enlace sencillo.

- 50 12. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que L es una cadena alquileo  $C_{1-6}$  que puede tener un grupo sustituyente, una cadena alquenileno  $C_{1-6}$  que puede tener un grupo sustituyente o una cadena alquinileno  $C_{2-6}$  que puede tener un grupo sustituyente.

13. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que L es un grupo representado por  $-N(R^9)-CO-(CH_2)_n-$  (en la que  $R^9$  tiene los mismos significados que se han definido anteriormente y n es un número entero de 0 a 6).

14. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que L es un grupo representado por la fórmula  $-N(R^8)-(CH_2)_n-$  (en la que  $R^8$  y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).
- 5 15. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que L es  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH=CH-$  o  $-C=C-$ .
16. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, su sal o hidratos del mismo, en el que L es la fórmula  $-NH-CO-$ ,  $-N(CH_3)-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-NH-SO_2-$  o  $-NH-CO-NH-$ .
- 10 17. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según la reivindicación 1, que es 6,7-dimetoxi-4-[3-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)fenil]-2-metilaminoquinazolina, 4-[3-(3-cloro-4-metoxibenzoilamino)fenil]-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina, 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(4-piridinacarbonilamino)fenil]quinazolina, 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(6-metilaminonicotinoilamino)fenil]quinazolina, 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(3-quinolil)fenil]quinazolina, 6,7-dimetoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metilsulfinil-3-piridil)fenil]quinazolina, 6,7-dietoxi-2-metilamino-4-[3-(3-quinolil)fenil]quinazolina, 6,7-dietoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metiltio-3-piridil)fenil]quinazolina o 6,7-dietoxi-2-metilamino-4-[3-(5-metilsulfinil-3-piridil)fenil]quinazolina, su sal o hidratos del mismo.
- 15 18. Un inhibidor de fosfodiesterasa-4 que comprende el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, su sal o hidratos del mismo.
19. Un inhibidor de producción de  $TNF^\alpha$ , que comprende el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, su sal o hidratos del mismo.
- 20 20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, su sal o hidratos del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
21. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, que es un agente para prevenir o tratar enfermedades frente a las que una acción inhibidora sobre la fosfodiesterasa-4 es eficaz para terapia.
- 25 22. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, que es un agente para prevenir y tratar enfermedades inflamatorias.
23. La composición farmacéutica según la reivindicación 20, que es un agente para prevenir y tratar artritis.
24. La composición farmacéutica según la reivindicación 20 como un agente inmunosupresor.
25. La composición farmacéutica según la reivindicación 20 como un agente para prevenir y tratar diabetes.
- 30 26. La composición farmacéutica según la reivindicación 20 como un agente para prevenir y tratar asma, una enfermedad autoinmune, rechazo de aloinjerto, enfermedad de injerto contra huésped, reumatismo articular crónico, esclerosis múltiple, septicemia, psoriasis y osteoporosis.
27. Uso del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, su sal o hidratos del mismo en la producción de un inhibidor de fosfodiesterasa-4.