

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 772**

51 Int. Cl.:
C07D 239/88 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05789135 .0**
96 Fecha de presentación: **07.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1802591**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Derivados de quinazolina**

30 Prioridad:
12.10.2004 EP 04292417

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
PLE, Patrick y
JUNG, Frederic Henri

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 772 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 de quinazolina

La invención se refiere a determinados derivados de quinazolina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen actividad anticancerígena y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a procedimientos para fabricar dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para usar en la prevención o el tratamiento de cánceres en un animal de sangre caliente tal como el hombre, incluyendo el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de tumores sólidos.

Muchos de los regímenes de tratamiento actuales para el crecimiento celular anormal que se encuentra en enfermedades de proliferación tales como la psoriasis y el cáncer, usan compuestos que inhiben la síntesis de ADN. Dichos compuestos son tóxicos para las células en general, pero su efecto tóxico en las células que se dividen rápidamente puede ser beneficioso. Los procedimientos alternativos a los agentes anticancerígenos que actúan por mecanismos distintos a la inhibición de la síntesis de ADN tienen el potencial de presentar una selectividad de acción potenciada.

Las células eucariotas responden continuamente a muchas señales extracelulares diversas que permiten la comunicación entre células en un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula incluyendo la proliferación, diferenciación, apoptosis y motilidad. Las señales extracelulares tienen forma de una variedad diversa de factores solubles incluyendo factores de crecimiento así como factores paracrinicos, autocrinos y endocrinos. Mediante la unión a receptores de transmembrana específicos, los ligandos de factores de crecimiento comunican señales extracelulares a las rutas de señalización intracelular, produciendo así que la célula individual responda a señales extracelulares. Muchos de estos procesos de transducción de señales usan el proceso reversible de la fosforilación de proteínas que implica quinasas y fosfatasaes específicas.

Puesto que la fosforilación es un mecanismo regulador muy importante en el proceso de transducción de señales, no es sorprendente que las aberraciones en el proceso den como resultado la diferenciación, transformación y crecimiento celulares anómalos. Por ejemplo, se ha descubierto que una célula se puede volver cancerígena en virtud de la transformación de una parte de su ADN en un oncogén. Varios de dichos oncogenes codifican proteínas que son receptores para factores de crecimiento, por ejemplo las enzimas tirosina quinasas. Las tirosinas quinasas también pueden mutar a formas constitutivamente activas que dan como resultado la transformación de una variedad de células humanas. Alternativamente, el exceso de expresión de enzimas tirosina quinasas normales también puede dar como resultado la proliferación celular anómala.

Las enzimas tirosina quinasas se pueden dividir en dos grupos: las tirosina quinasas receptores y las tirosina quinasas no receptores. Se han identificado aproximadamente 90 tirosina quinasas en el genoma humano, de las cuales aproximadamente 60 son del tipo receptor y aproximadamente 30 son del tipo no receptor. Estas se pueden clasificar en 20 subfamilias de tirosina quinasas receptores de acuerdo con las familias de factores de crecimiento que unen y en 10 subfamilias de tirosina quinasas no receptores (Robinson et al., *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557). La clasificación incluye la familia de tirosina quinasas receptores de EGF, tales como los receptores de EGF, TGF α , Neu y erbB, la familia de tirosina quinasas receptores de insulina tales como los receptores de insulina y IGF1 y receptor relacionado con la insulina (IRR), y la familia de Clase III de tirosina quinasas receptores tales como las tirosina quinasas receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), por ejemplo los receptores de PDGF α y PDGF β , la tirosina quinasa receptor del factor de crecimiento de células madre (SCF RTK (conocido normalmente como c-Kit), la tirosina quinasa receptor 3 similar a fms (Flt3) y la tirosina quinasa receptor del factor estimulador de colonias 1 (CSF-1R).

Se ha descubierto que dichas formas mutadas y expresadas en exceso de tirosina quinasas están presentes en una gran proporción de cánceres humanos comunes, tales como leucemias, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) incluyendo adenocarcinomas y cáncer de células escamosas del pulmón, cáncer gastrointestinal incluyendo cáncer de colon, cáncer rectal y de estómago, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer de ovario y cáncer pancreático. Cuando se ensayen más tejidos tumorales humanos, se espera que la amplia prevalencia y relevancia de las tirosina quinasas quede mejor establecida. Por ejemplo, se ha mostrado que la tirosina quinasa EGFR muta y/o es expresada en exceso en varios cánceres humanos incluyendo en tumores de pulmón, cabeza y cuello, tracto gastrointestinal, mama, esófago, ovario, útero, vejiga y tiroides.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es un mitógeno principal para las células de tejido conjuntivo y otros tipos de células. Los receptores de PDGF que comprenden isozimas del receptor de PDGF α y PDGF β presentan una actividad potenciada en enfermedades de los vasos sanguíneos (por ejemplo, aterosclerosis y reestenosis, por ejemplo en el proceso de reestenosis posterior a la angioplastia con balón y revascularización quirúrgica de las arterias coronarias). Dicha actividad potenciada de quinasa receptor de PDGF también se observa en otros trastornos de proliferación celular tales como enfermedades fibróticas (por ejemplo, fibrosis de riñón, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar y displasia renal multicística), glomerulonefritis, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino), esclerosis múltiple, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, asma alérgico, diabetes dependiente de insulina, retinopatía diabética y nefropatía

diabética.

Los receptores de PDGF también pueden contribuir a la transformación celular en cánceres y leucemias por estimulación autocrina del crecimiento celular. Se ha mostrado que las quinasas receptores de PDGF mutan y/o se expresan en exceso en varios cánceres humanos incluyendo en tumores del pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), gastrointestinales (tales como tumores de colon, rectal y estómago), próstata, mama, riñón, hígado, cerebro (tal como glioblastoma), esófago, ovario, páncreas y piel (tal como dermatofibrosarcoma protuberans) y en leucemias y linfomas tales como leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) y mieloma múltiple. La señalización celular potenciada mediante las tirosina quinasas receptores de PDGF puede contribuir a una variedad de efectos celulares incluyendo la proliferación celular, movilidad celular e invasividad, permeabilidad celular y apoptosis celular.

Por consiguiente, se espera que el antagonismo de la actividad de las quinasas receptores de PDGF sea beneficioso en el tratamiento de una serie de trastornos de proliferación celular tales como el cáncer, en especial en la inhibición del crecimiento tumoral y metástasis y en la inhibición del progreso de la leucemia.

Además, el PDGF está implicado en la angiogénesis, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos, que es crítico para que continúe el crecimiento tumoral. Normalmente, la angiogénesis tiene una función importante en procesos tales como el desarrollo embrionario, la curación de heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. Sin embargo, la angiogénesis no deseable o patológica se ha asociado con una serie de enfermedades que incluyen la retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y hemangioma. La angiogénesis es estimulada por la promoción del crecimiento de células endoteliales. Se han identificado varios polipéptidos con actividad promotora del crecimiento celular endotelial in vitro, que incluyen factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad de factor de crecimiento del VEGF, a diferencia de la de un aFGF y bFGF, es relativamente específica hacia células endoteliales. Pruebas recientes indican que el VEGF es un estimulador importante de la angiogénesis tanto normal como patológica y de la permeabilidad vascular. Esta citoquina induce un fenotipo de brote vascular induciendo la proliferación celular endotelial, expresión y migración de proteasas que posteriormente conduce a la formación de tubos capilares que promueven la formación de la red vascular inmadura, hiperpermeable, que es característica de angiogénesis patológica. La subfamilia de tirosina quinasas receptores (RTK) que unen el VEGF comprende el receptor que contiene el dominio de inserción de quinasa KDR (también denominado Flk-1), la tirosina quinasa receptor similar a fms Flt-1 y la tirosina quinasa receptor similar a fms Flt-4. Se ha mostrado que dos de estas RTK relacionadas, en concreto Flt-1 y KDR, se unen al VEGF con una afinidad alta.

Por consiguiente, se espera que el antagonismo de la actividad del VEGF sea beneficioso en el tratamiento de una serie de enfermedades que están asociadas con la angiogénesis y/o mayor permeabilidad vascular, tales como el cáncer, en especial en la inhibición del desarrollo de tumores.

Se sabe que varios compuestos con actividad inhibitoria de la quinasa receptor de PDGF están avanzando hacia el desarrollo clínico. Se ha mostrado que el derivado de 2-anilinoimidazolo pirimidina conocido como imatinib (STI571; *Nature Reviews*, 2002,1, 493-502; *Cancer Research*, 1996, 56, 100-104) inhibe la actividad de la quinasa receptor de PDGF, aunque su uso clínico actual es para el tratamiento de la LMC basado en su actividad adicional como un inhibidor de la quinasa BCR-ABL. STI571 inhibe el crecimiento de tumores de glioblastoma que surgen de inyección en el cerebro de ratones sin sistema inmune de líneas de glioblastoma humanas U343 y U87 (*Cancer Research*, 2000, 60, 5143-5150). El compuesto también inhibe el crecimiento in vivo de cultivos celulares de dermatofibrosarcoma protuberans (*Cancer Research*, 2001, 61, 5778-5783). Basándose en la actividad inhibitoria de la quinasa receptor de PDGF del compuesto, se han llevado a cabo ensayos clínicos en glioblastomas y en cáncer de próstata. Se están investigando varios otros inhibidores de la quinasa receptor de PDGF incluyendo derivados de quinolina, quinazolina y quinoxalina (*Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2004, 15, 229-235).

De la solicitud de patente internacional WO 92/20642 se sabe que determinados compuestos de arilo y heteroarilo inhiben la tirosina quinasa receptor de EGF y/o PDGF. Hay una descripción de determinados derivados de quinazolina en la misma, pero no hay una mención específica de derivados de 2-fenilacetamida; en particular, no se hace mención específica de derivados de 2-fenilacetamida sustituidos con quinazolina.

Se describe en muchas solicitudes de patente publicadas que las 4-anilinoquinazolinas y 4-arylquinazolinas tienen actividad inhibitoria de enzimas tirosina quinasas. Por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 96/09294, WO 96/15118 y WO 97/03069 se refieren a dichos compuestos de los que se dice que tienen actividad inhibitoria de tirosina quinasas receptores, tal como actividad inhibitoria de tirosina quinasa receptor de EGF (erbB1) y/o erbB2. Por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 00/21955 y WO 00/47212 se refieren a dichos compuestos que tienen actividad antiangiogénica y/o de reducción de la permeabilidad vascular basado en el antagonismo de la actividad de VEGF. Sin embargo, no hay mención específica en éstas de derivados de 2-fenilacetamida; en particular, no hay mención específica en las mismas de derivados de 2-fenilacetamida sustituidos con quinazolina.

Como se ha expuesto antes, aunque STI571 es el único compuesto con actividad inhibitoria de quinasa receptor de

PDGF que parece haber llegado al mercado, este compuesto tiene una actividad aproximadamente equipotente frente a varias otras enzimas quinasas. Todavía son necesarios otros compuestos con actividad inhibitoria de quinasa receptor de PDGF que puedan ser útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular tales como el cáncer.

5 Ahora los autores de la invención han encontrado que sorprendentemente determinados derivados de 2-fenilacetamida sustituidos con quinazolina tienen una potente actividad contra trastornos de proliferación celular. Se cree que los compuestos proporcionan un tratamiento útil de los trastornos de proliferación celular, por ejemplo, para proporcionar un efecto antitumoral, mediante una contribución por la inhibición de tirosina quinasas receptores de PDGF.

10 Una característica adicional de las enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer, es el daño a las rutas celulares que controlan el avance a través del ciclo celular, que en células eucariotas normales, implica una cascada ordenada de fosforilación de proteínas. Como para los mecanismos de transducción de señales, parece que varias familias de proteína quinasas tienen funciones críticas en la cascada del ciclo celular. El más ampliamente estudiado de estos reguladores del ciclo celular es la familia de quinasas dependientes de ciclina (las CDK). La actividad de las
15 CDK específicas en tiempos específicos es esencial tanto para iniciar como para coordinar el avance por el ciclo celular. Por ejemplo, parece que la proteína CDK4 controla la entrada en el ciclo celular (la transición G0-G1-S), mediante la fosforilación del producto génico retinoblastoma pRb que estimula la liberación del factor de transcripción E2F de pRb que, a su vez, actúa para aumentar la transcripción de genes necesarios para entrar en la fase S. La actividad catalítica de CDK4 es estimulada por unión a una proteína pareja, la ciclina D. Una de las
20 primeras demostraciones de una conexión directa entre el cáncer y el ciclo celular se hizo con la observación de que se amplificaba el gen de la ciclina D1 y los niveles de la proteína ciclina D aumentaban en muchos tumores humanos.

Más recientemente, se han identificado proteína quinasas que son estructuralmente distintas de la familia de CDK que tienen funciones críticas en la regulación del ciclo celular, y que parece que también son importantes en la
25 oncogénesis. Incluyen los homólogos humanos de las proteínas aurora de *Drosophila* y Ipl1 de *S. cerevisiae*. Los 3 homólogos humanos de estos genes Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C codifican las serina-treonina proteína quinasas reguladas por el ciclo celular que muestran un máximo de expresión y actividad de quinasa a través de G2 y la mitosis. Varias observaciones suponen la implicación de las proteínas aurora humanas en el cáncer, en especial Aurora-A y Aurora-B. La anulación de la expresión y función de Aurora-A por el tratamiento con oligonucleótidos no
30 codificantes de líneas celulares de tumores humanos, conduce a la parada del ciclo celular y ejerce un efecto antiproliferativo. Además, los inhibidores moléculas pequeñas de Aurora-A y Aurora-B han demostrado tener un efecto antiproliferativo en células tumorales humanas.

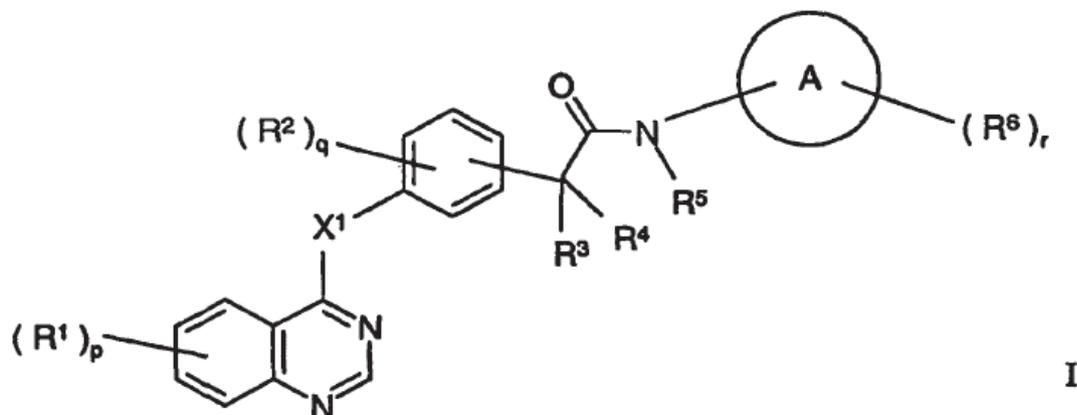
Se describe en las solicitudes internacionales de patente WO 01/21594 y WO 01/21596 que determinados derivados de quinazolina que llevan un grupo anilino o fenoxi unido a la posición 4 del anillo de quinazolina tienen actividad
35 inhibitoria de la quinasa Aurora. No se mencionan en éstas derivados de 2-fenilacetamida; en particular no hay mención específica en éstas de derivados de 2-fenilacetamida sustituida con quinazolina.

En las solicitudes de patente internacional WO 01/55116, WO 02/00649, WO 03/055491 y WO 04/058781 se describe que determinados derivados de quinazolina que llevan un grupo heteroarilo unido a la posición 4 del anillo de quinazolina por, por ejemplo, un grupo NH u O, tienen actividad inhibitoria de quinasa Aurora. No se mencionan
40 en éstas derivados de 2-fenilacetamida; en particular no hay mención específica en éstas de derivados de 2-fenilacetamida sustituida con quinazolina.

Como se ha expuesto antes, los autores de la invención ahora han encontrado que sorprendentemente determinados derivados de 2-fenilacetamida sustituida con quinazolina nuevos tienen una potente actividad contra
45 trastornos de proliferación celular. Sin querer implicar que los compuestos descritos en la presente invención tienen actividad farmacológica solamente por un efecto en uno o dos procesos biológicos, se cree que los compuestos proporcionan un tratamiento útil de los trastornos de proliferación celular, por ejemplo, para proporcionar un efecto antitumoral, mediante una contribución por la inhibición de tirosina quinasas receptores de PDGF. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un tratamiento útil de trastornos de proliferación celular por una contribución por la inhibición de las tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β .

50 En general, los compuestos de la presente invención tienen una potente actividad inhibitoria contra la familia de tirosina quinasas receptores de PDGF, por ejemplo, las tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β , y contra las tirosina quinasas receptores de VEGF, por ejemplo KDR y Flt-1, mientras que tienen una actividad inhibitoria menos potente contra otras enzimas tirosina quinasas tales como la tirosina quinasa receptor de EGF. Además, algunos compuestos de la presente invención tienen una potencia sustancialmente mejor contra la familia de tirosina
55 quinasas receptores de PDGF, en particular contra la tirosina quinasa receptor de PDGF β , y contra las tirosina quinasas receptores de VEGF, en particular contra KDR, que contra la tirosina quinasa receptor de EGF. Dichos compuestos, tienen suficiente potencia para poder usarlos en una cantidad suficiente para inhibir la familia de tirosina quinasas receptores de PDGF, en particular la tirosina quinasa receptor de PDGF β , y para inhibir las tirosina quinasas receptores de VEGF, en particular KDR, mientras que demuestra poca actividad contra la tirosina quinasa receptor de EGF.
60

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula I



en la que

X^1 es O o $N(R^7)$ en el que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-8);

5 p es 0, 1, 2 ó 3;

cada grupo R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo (C1-8), alquenoilo (C2-8), alquinoilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenoiloxi (C2-6), alquinoiloxi (C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino, o de un grupo de fórmula:

10 Q^1-X^2-

en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2 , $N(R^8)$, CO, $CON(R^8)$, $N(R^8)CO$, $OC(R^8)_2$ y $N(R^8)C(R^8)_2$, en los que cada R^8 es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^1 es arilo, aril-alquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), cicloalquenoilo (C3-8), cicloalquenoil(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo(C1-6),

15 y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), cicloalquenoilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alquenoilo (C2-8), alquinoilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenoiloxi (C2-6), alquinoiloxi (C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanoil(C2-6), alcanoiloxi (C2-6), N -alquil(C1-6)-carbamoilo, N,N -di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoil(C2-6)amino, N -alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino, N -alquil(C1-6)ureido, N' -alquil(C1-6)ureido, N',N' -di-[alquil(C1-6)]ureido, N,N' -di-[alquil(C1-6)]ureido, N,N',N' -tri-[alquil(C1-6)]ureido, N -alquil(C1-6)sulfamoilo, N,N -di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcanoil(C1-6)sulfonilamino y N -alquil(C1-6)-alcanoil(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:

20 $-X^3-R^9$

25 en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{10})$, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^9 es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfinil-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), N -alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilamino-alquilo(C1-6), ureido-alquilo(C1-6), N -alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6), N' -alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6), N',N' -di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), N,N' -di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6) o N,N',N' -tri-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:

30 $-X^4-Q^2$

35 en la que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{11})$, en el que R^{11} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^2 es arilo, aril-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo(C1-6) que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8) y alcoxi (C1-6), y en el que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 opcionalmente lleva un grupo alquilendioxi (C1-3),

40 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo, y en el que cualquier grupo CH, CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos

CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionados de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanilo (C2-6), alcaniloxi (C2-6), alcanilo(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)-alcanilo(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino,

y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un sustituyente R¹ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO, CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, N(R¹²)CON(R¹²), SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en los que R¹² es hidrógeno o alquilo (C1-8), o cuando el grupo insertado es N(R¹²), R¹² también puede ser alcanilo (C2-6);

q es 0, 1 ó 2;

cada grupo R², que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino;

el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹);

R3 es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8);

R4 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8) o un grupo de la fórmula:



en la que X⁵ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁴), en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹³ es hidrógeno, alquilo (C1-8), halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo-alquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), alcanilo(C2-6)amino-alquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)-alcanilo(C2-6)amino-alquilo(C1-6);

o **R3** y **R4** junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo (C3-8);

R5 es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8) o un grupo de fórmula:



en la que X⁶ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁶), en el que R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹⁵ es halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6) o ciano-alquilo(C1-6);

Un anillo **A** es un anillo de arilo monocíclico de 6 miembros o bicíclico de 10 miembros, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, con hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

r es 0, 1, 2 ó 3; y

cada grupo R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanilo (C2-6), alcaniloxi (C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanilo(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)-alcanilo(C2-6)amino, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:



en la que X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁸), en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹⁷ es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfinil-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), alcanilo(C2-6)amino-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)-alcanilo(C2-6)amino-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), carbamoilo-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo-alquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo-alquilo(C1-6)sulfamoilo-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo-alquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo-alquilo(C1-6), ureido-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6), *N'*-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6), *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), alcano(C1-6)sulfonilamino-alquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino-alquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:

$-X^8-Q^3$

5 en la que X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁹), CO, CH(OR¹⁹), CON(R¹⁹), N(R¹⁹)CO, N(R¹⁹)CON(R¹⁹), SO₂N(R¹⁹), N(R¹⁹)SO₂, C(R¹⁹)₂O, C(R¹⁹)₂S y C(R¹⁹)₂N(R¹⁹), en los que cada R¹⁹ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q³ es arilo, aril-alquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), cicloalquenilo (C3-8), cicloalquenil(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo(C1-6),

o dos grupos R⁶ juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de OC(R²⁰)₂O, OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂O, OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, OC(R²⁰)₂N(R²¹), N(R²¹)C(R²⁰)₂N(R²¹), N(R²¹)C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, N(R²¹)C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂N(R²¹), C(R²⁰)₂N(R²¹)C(R²⁰)₂, CO.N(R²⁰)C(R²⁰)₂, N(R²⁰)CO.C(R²⁰)₂, N(R²¹)C(R²⁰)₂CO, CO.N(R²⁰)CO, N(R²¹)N(R²⁰)CO, N(R²⁰)CO.N(R²⁰), O.CO.N(R²⁰), O.CO.C(R²⁰)₂ y CO.OC(R²⁰)₂ en los que cada R²⁰ es hidrógeno, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8) o alquinilo (C2-8), y en los que R²¹ es hidrógeno, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) o alcanilo (C2-6), y en los que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), cicloalquenilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquinoxilo (C2-6), alquinoxilo (C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanilo (C2-6), alcaniloxi (C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcanil(C2-6)amino, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcanil(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)alcanil(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:

 $-X^9-R^{22}$

25 en la que X^9 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R²³), en el que R²³ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R²² es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfinil-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), alcanil(C2-6)amino-alquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)alcanil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:

 $-X^{10}-Q^4$

30 en la que X¹⁰ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R²⁴), en el que R²⁴ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q⁴ es arilo, aril-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo(C1-6), que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8) y alcoxi(C1-6), y en el que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva un grupo alquilendioxo (C1-3), y en el que cualquier grupo heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanilo (C2-6), alcaniloxi (C2-6), alcanil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcanil(C2-6)amino, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcanil(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)alcanil(C1-6)sulfonilamino,

45 y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un grupo R⁶ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R²⁵), N(R²⁵)CO, CON(R²⁵), N(R²⁵)CON(R²⁵), CO, CH(OR²⁵), N(R²⁵)SO₂, SO₂N(R²⁵), CH=CH y C≡C, en los que R²⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-8), o cuando el grupo insertado es N(R²⁵), R²⁵ también puede ser alcanilo (C2-6);

o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

50 En esta memoria descriptiva, el término genérico "alquilo (C1-8)" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y *tert*-butilo, y también grupos cicloalquilo (C3-8) tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y también grupos cicloalquil(C3-6)-alquilo(C1-2) tales como ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclohexiletilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solo, las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solo y las referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicas para ese anillo de 5 miembros solo. Se aplica un

- convenio análogo a otros términos genéricos, por ejemplo alcoxi (C1-6) incluye grupos cicloalquiloxi (C3-6) y grupos cicloalquil(C3-5)-alcoxi(C1-2), por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, 2-ciclobutiletoxi y ciclopentilmetoxi; alquil(C1-6)amino incluye grupos cicloalquil(C3-6)amino y grupos cicloalquil(C3-5)-alquil(C1-2)amino, por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclohexilamino, ciclopropilmetilamino, 2-ciclopropiletilamino, ciclobutilmetilamino, 2-ciclobutiletalilamino y ciclopentilmetilamino; y di-[alquil(C1-6)]amino incluye grupos di-[cicloalquil(C3-6)]amino y grupos di-[cicloalquil(C3-5)-alquil(C1-2)]amino, por ejemplo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, *N*-ciclobutil-*N*-metilamino, *N*-ciclohexil-*N*-etilamino, *N*-ciclopropilmetil-*N*-metilamino, *N*-(2-ciclopropiletalil)-*N*-metilamino y *N*-ciclopentilmetil-*N*-metilamino.
- 5
- 10 Debe entenderse que, en la medida que algunos de los compuestos de fórmula I definidos antes pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición, cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémicas que tengan la actividad mencionada antes. La síntesis de las formas ópticamente activas se puede llevar a cabo por técnicas convencionales de química orgánica bien conocidas en la materia, por ejemplo, por la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente
- 15 activos o por resolución de una forma racémica. Igualmente, la actividad mencionada antes se puede evaluar usando las técnicas de laboratorio convencionales a las que se hace referencia en lo sucesivo.
- Debe entenderse que algunos compuestos de fórmula I definidos antes pueden presentar el fenómeno de la tautomería. En particular, la tautomería puede afectar a anillos de heteroarilo en la definición de Anillo A o grupo heterociclilo en los grupos R¹ y R⁶ que llevan 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo. Debe entenderse que la presente
- 20 invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas tautómeras, o una mezcla de las mismas, que tengan la actividad mencionada antes, y no se limita simplemente a una cualquiera de las formas tautómeras usadas en los dibujos de las fórmulas o nombradas en los ejemplos.
- En la fórmula estructural I, debe entenderse que hay un átomo de hidrógeno en la posición 2 en el anillo de quinazolina. Debe entenderse, por lo tanto, que los sustituyentes R¹ solo pueden estar situados en las posiciones 5,
- 25 6, 7 u 8 del anillo de quinazolina, es decir, que la posición 2 permanece sin sustituir. Convenientemente, los sustituyentes R¹ solo pueden estar situados en las posiciones 5, 6 ó 7 del anillo de quinazolina.
- En la fórmula estructural I, debe entenderse además que cualquier grupo R² que pueda estar presente en el grupo fenilo central puede estar situado en cualquier posición disponible. Convenientemente, hay un solo grupo R². Más convenientemente no hay grupo R² presente (q=0).
- 30 El grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹).
- En la fórmula estructural I, debe entenderse que cualquier grupo R⁶ puede estar situado en cualquier posición disponible en el Anillo A. Por ejemplo, un grupo R⁶ puede estar situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)) cuando el Anillo A es un anillo de 6 miembros, o por ejemplo, puede estar situado en la posición 3 (con respecto al grupo CON(R⁵)) cuando el Anillo A es un anillo de 5 miembros.
- 35 Los valores adecuados para los radicales genéricos a los que se ha hecho referencia antes incluyen los expuestos a continuación.
- Un valor adecuado para cualquiera de los grupos "Q" (Q¹ a Q⁴) en los grupos R¹ o R⁶ cuando el grupo "Q" es arilo o para el grupo arilo en cualquier grupo "Q" es, por ejemplo, fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.
- 40 Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q¹ o Q³) en los grupos R¹ o R⁶ cuando el grupo "Q" es cicloalquilo (C3-8) o para el grupo cicloalquilo (C3-8) en cualquier grupo "Q" es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo o ciclooctilo.
- Un valor adecuado para el grupo cicloalquilo (C3-8) formado cuando R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo (C3-8) es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- 45 Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q¹ o Q³) en los grupos R¹ o R⁶ cuando el grupo "Q" es cicloalquenilo (C3-8) o para el grupo cicloalquenilo (C3-8) en cualquier grupo "Q" es, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo.
- Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q¹ a Q⁴) en los grupos R¹ o R⁶ cuando el grupo "Q" es heteroarilo o para el grupo heteroarilo en cualquier grupo "Q" es, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5 ó
- 50 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros con hasta 5 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo o naftiridinilo.
- 55 Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q¹ a Q⁴) en los grupos R¹ o R⁶ cuando el grupo "Q" es

heterociclilo o para el grupo heterociclilo en cualquier grupo "Q" es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros, no aromático, saturado o parcialmente saturado, con hasta 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, oxepano, tetrahydrotieno, 1,1-dioxotetrahydrotieno, tetrahydrotiopirano, 1,1-dioxotetrahydrotiopirano, aziridino, azetidino, pirrolino, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahydropirimidinilo, preferiblemente tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, pirrolino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo o isoindolinilo. Un valor adecuado para dicho grupo que lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxo-1,4-dihidropiridinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para cualquier grupo "Q" cuando es heteroaril-alquilo(C1-6) es, por ejemplo, heteroarilmetilo, 2-heteroariletilo y 3-heteroarilpropilo. La invención comprende los valores adecuados correspondientes para los grupos "Q" cuando, por ejemplo, en lugar de un grupo heteroaril-alquilo(C1-6), está presente un grupo aril-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), cicloalquenoil(C3-8)-alquilo(C1-6) o heterociclil-alquilo(C1-6).

Un valor adecuado para el Anillo A cuando es un anillo de arilo monocíclico de 6 miembros o bicíclico de 10 miembros, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, con hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre es, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo o naftiridinilo. Convenientemente, el Anillo A es un anillo de fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Más convenientemente, el Anillo A es un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

Los valores adecuados para cualquiera de los grupos "R" (R¹ a R²⁵), o para diferentes grupos en un sustituyente R¹, R² o R⁶ incluyen:

para halógeno: fluoro, cloro, bromo y yodo;

para alquilo (C1-8): metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclopropiletilo;

para alquenoil (C2-8): vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;

para alquínilo (C2-8): etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;

para alcoxi (C1-6): metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;

para alquénilo (C2-6): vinilo y alilo;

para alquínilo (C2-6): etinilo y 2-propinilo;

para alquil(C1-6)tio: metiltio, etiltio y propiltio;

para alquil(C1-6)sulfínulo: metilsulfínulo y etilsulfínulo;

para alquil(C1-6)sulfonilo: metilsulfonilo y etilsulfonilo;

para alquil(C1-6)amino: metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;

para di-[alquil(C1-6)]amino: dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y diisopropilamino;

para alcoxi(C1-6)carbonilo: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo;

para *N*-alquil(C1-6)carbamoilo: *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo y *N*-propilcarbamoilo;

para *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo: *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N*-etil-*N*-metilcarbamoilo y *N,N*-dietilcarbamoilo;

para alcanilo (C2-6): acetilo, propionilo e isobutirilo;

para alcanilo (C2-6): acetoxi y propionilo;

para alcanilo(C2-6)amino: acetamido y propionamido;

para *N*-alquil(C1-6)-alcanilo(C2-6)amino: *N*-metilacetamido y *N*-metilpropionamido;

- para *N'*-alquil(C1-6)ureido: *N'*-metilureido y *N'*-etilureido;
- para *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido: *N',N'*-dimetilureido y *N'*-metil-*N'*-etilureido;
- para *N*-alquil(C1-6)ureido: *N*-metilureido y *N*-etilureido;
- para *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido: *N,N'*-dimetilureido, *N*-metil-*N'*-etilureido y *N*-etil-*N'*-metilureido;
- 5 para *N,N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido: *N,N',N'*-trimetilureido, *N*-etil-*N',N'*-dimetilureido y *N*-metil-*N',N'*-dietilureido;
- para *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo: *N*-metilsulfamoilo y *N*-etilsulfamoilo;
- para *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo: *N,N*-dimetilsulfamoilo;
- para alcano(C1-6)sulfonilamino: metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;
- para *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino: *N*-metilmetanosulfonilamino y *N*-metiletanosulfonilamino;
- 10 para halógeno-alquilo (C1-6): clorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3,3-difluoropropilo y 3,3,3-trifluoropropilo;
- para hidroxialquilo (C1-6): hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
- para mercapto-alquilo (C1-6): mercaptometilo, 2-mercaptoetilo, 1-mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo;
- para alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6): metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
- 15 para alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6): metiltiometilo, etiltiometilo, 2-metiltioetilo, 1-metiltioetilo y 3-metiltiopropilo;
- para alquil(C1-6)sulfinil-alquilo(C1-6): metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 1-metilsulfiniletilo y 3-metilsulfinilpropilo;
- para alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6): metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 1-metilsulfoniletilo y 3-metilsulfonilpropilo;
- 20 para ciano-alquilo(C1-6): cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
- para amino-alquilo (C1-6): aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 1-aminopropilo y 5-aminopropilo;
- para alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6): metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
- 25 para di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6): dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;
- para alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6): acetamidometilo, propionamidometilo, 2-acetamidoetilo y 1-acetamidoetilo;
- para *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-5)amino-alquilo(C1-5): *N*-metilacetamidometilo, *N*-metilpropionamidometilo, 2-(*N*-metilacetamido)etilo y 1-(*N*-metilacetamido)etilo;
- 30 para alcoxi(C1-6)carbonilamino-alquilo(C1-6): metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, *terc*-butoxicarbonilaminometilo y 2-metoxicarbonilaminoetilo;
- para ureido-alquilo(C1-6): ureidometilo, 2-ureidoetilo y 1-ureidoetilo;
- para *N'*-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6): *N'*-metilureidometilo, 2-(*N'*-metilureido)etilo y 1-(*N'*-metilureido)etilo;
- para *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6): *N',N'*-dimetilureidometilo, 2-(*N',N'*-dimetilureido)etilo y 1-(*N',N'*-dimetilureido)etilo;
- 35 para *N*-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6): *N*-metilureidometilo, 2-(*N*-metilureido)etilo y 1-(*N*-metilureido)etilo;
- para *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6): *N,N'*-dimetilureidometilo, 2-(*N,N'*-dimetilureido)etilo y 1-(*N,N'*-dimetilureido)etilo;
- para *N,N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6): *N,N',N'*-trimetilureidometilo, 2-(*N,N',N'*-trimetilureido)etilo y 1-(*N,N',N'*-trimetilureido)etilo;
- 40 para carboxi-alquilo(C1-6): carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo y 4-carboxibutilo;
- para alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6): metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo,

1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo y 3-etoxicarbonilpropilo;

para carbamoil-alquilo(C1-6): carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;

5 para *N*-alquil(C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6): *N*-metilcarbamoilmetilo, *N*-etilcarbamoilmetilo, *N*-propilcarbamoilmetilo, 1-(*N*-metilcarbamoil)etilo, 1-(*N*-etilcarbamoil)etilo, 2-(*N*-metilcarbamoil)etilo, 2-(*N*-etilcarbamoil)etilo y 3-(*N*-metil-carbamoil)propilo;

para *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoil-alquilo(C1-6): *N,N*-dimetilcarbamoilmetilo, *N*-etil-*N*-metilcarbamoilmetilo, *N,N*-dietilcarbamoilmetilo, 1-(*N,N*-dimetilcarbamoil)etilo, 1-(*N,N*-dietilcarbamoil)etilo, 2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)etilo, 2-(*N,N*-dietilcarbamoil)etilo, 3-(*N,N*-dimetilcarbamoil)propilo y 4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)butilo;

10 para sulfamoil-alquilo(C1-6): sulfamoilmetilo, 1-sulfamoiletilo, 2-sulfamoiletilo y 3-sulfamoilpropilo;

para *N*-alquil(C1-6)sulfamoil-alquilo(C1-6): *N*-metilsulfamoilmetilo, 1-(*N*-metilsulfamoil)etilo, 2-(*N*-metilsulfamoil)etilo, y 3-(*N*-metilsulfamoil)propilo;

para *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoil-alquilo(C1-6): *N,N*-dimetilsulfamoilmetilo, 1-(*N,N*-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(*N,N*-dimetilsulfamoil)etilo y 3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)propilo;

15 para alcano(C1-6)sulfonilamino-alquilo(C1-6): metanosulfonilaminometilo, 2-(metanosulfonilamino)etilo y

para *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino-alquilo(C1-6): 1-(metanosulfonilamino)etilo; y *N*-metilmetanosulfonilaminometilo, 2-(*N*-metilmetanosulfonilamino)etilo y 1-(*N*-metilmetanosulfonilamino)etilo.

20 Un valor adecuado para un grupo alquilendioxi (C1-3) que puede estar presente en un grupo R¹ o R⁶ es, por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, isopropilendioxi o etilendioxi, y los átomos de oxígeno del mismo ocupan posiciones adyacentes del anillo.

25 Cuando, como se define en lo que antecede, un grupo R¹ forma un grupo de fórmula Q¹-X²- y, por ejemplo, X² es un grupo conector OC(R⁸)₂, es el átomo de carbono, no el átomo de oxígeno, del grupo conector OC(R⁸)₂ el que está unido al anillo de quinazolina y el átomo de oxígeno está unido al grupo Q¹. Igualmente, cuando, como se ha definido en lo que antecede, un grupo R⁶ forma un grupo de fórmula -X⁸-Q³ y, por ejemplo, X⁸ es un grupo conector C(R¹⁹)₂O, es el átomo de oxígeno del grupo conector C(R¹⁹)₂O el que está unido al grupo Q³.

Una cedena de alquileo (C2-6) adecuada en un grupo R¹ o R⁶ es, por ejemplo, una cadena de etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno.

30 Como se define en lo que antecede, los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un grupo R¹ o R⁶ pueden estar opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo tal como O, CON(R¹²) o CON(R²⁵) respectivamente, y C≡C. Por ejemplo, la inserción de un átomo de O en la cadena de alquileo en un grupo 4-metoxibutoxi da lugar, por ejemplo, a un grupo 2-(2-metoxietoxi)etoxi, por ejemplo, la inserción de un grupo C≡C en la cadena de etileno en un grupo 2-hidroxietoxi da lugar a un grupo 4-hidroxibut-2-iniloxi y, por ejemplo, la inserción de un grupo CONH en la cadena de etileno en un grupo 3-metoxipropoxi da lugar, por ejemplo, a un grupo 2-(2-metoxiacetamido)etoxi.

35 Cuando, como se ha definido en lo que antecede, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo R¹ o R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8), hay adecuadamente 1 sustituyente halógeno o alquilo (C1-8) presente en cada uno de dichos grupos CH, hay adecuadamente 1 ó 2 de dichos sustituyentes presentes en cada uno de dichos grupos CH₂ y hay adecuadamente 1, 2 ó 3 de dichos sustituyentes presentes en cada uno de dichos grupos CH₃.

40 Cuando, como se ha definido en lo que antecede, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo R¹ o R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente como se ha definido en lo que antecede, los grupos R¹ o R⁶ adecuados así formados incluyen, por ejemplo, grupos alquilo (C1-8) sustituidos con hidroxilales tales como hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo, grupos alcoxi (C1-6) sustituidos con hidroxilales tales como 2-hidroxipropoxi y 3-hidroxipropoxi, grupos alcoxi (C1-6) sustituidos con alcoxi (C1-6) tales como 2-metoxietoxi y 3-etoxipropoxi, grupos amino-alcoxi(C2-6) sustituidos con hidroxilales tales como 3-amino-2-hidroxipropoxi, grupos alquil(C1-6)amino-alcoxi(C2-6) sustituidos con hidroxilales tales como 2-hidroxil-3-metilaminopropoxi, grupos di-[alquil(C1-6)]amino-alcoxi(C2-6) sustituidos con hidroxilales tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropoxi, grupos amino-alquil(C2-6)amino sustituidos con hidroxilales tales como 3-amino-2-hidroxipropilamino, grupos alquil(C1-6)amino-alquil(C2-6)amino sustituidos con hidroxilales tales como 2-hidroxil-3-metilaminopropilamino y grupos di-[alquil(C1-6)]amino-alquil(C2-6)amino sustituidos con hidroxilales tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropilamino.

50 Cuando, como se ha definido en lo que antecede, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo R¹ o R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente como se ha definido en lo que antecede, los grupos R¹ o R⁶ adecuados así formados también incluyen, por ejemplo, grupos alquil(C1-6)amino-

alquilo(C1-6) sustituidos con hidroxilo tales como 2-hidroxi-3-metilaminopropilo y 2-hidroxi-etilaminometilo y grupos di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6) sustituidos con hidroxilo tales como 3-dimetilamino-2-hidroxi-propilo y di-(2-hidroxi-etil)aminometilo.

5 Debe entenderse además que cuando, como se ha definido en lo que antecede, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo R¹ o R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente como se ha definido en lo que antecede, dicho sustituyente opcional puede estar presente en un grupo CH, CH₂ o CH₃ dentro de los sustituyentes definidos en lo que antecede que pueden estar presentes en un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico dentro de un grupo R¹ o R⁶. Por ejemplo, si el grupo R¹ o R⁶ incluye un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido con un grupo alquilo (C1-8), el grupo alquilo (C1-8) puede estar opcionalmente sustituido en un grupo CH, CH₂ o CH₃ del mismo con uno de los sustituyentes definidos en lo que antecede para ello. Por ejemplo, si el grupo R¹ o R⁶ incluye un grupo heteroarilo que está sustituido, por ejemplo con un grupo alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), el grupo CH₃ terminal del grupo alquil(C1-6)amino puede estar además sustituido, por ejemplo, con un grupo alquil(C1-6)sulfonilo o un grupo alcanilo (C2-6). Por ejemplo, el grupo R¹ o R⁶ puede ser un grupo heteroarilo tal como un grupo tienilo que está sustituido con un grupo *N*-(2-metilsulfonietil)aminometilo de modo que R¹ o R⁶ es, por ejemplo, un grupo 5-[*N*-(2-metilsulfonietil)aminometil]tien-2-ilo. Además, por ejemplo, si el grupo R¹ o R⁶ incluye un grupo heterocíclico tal como un grupo piperidinilo o piperazinilo que está sustituido en un átomo de nitrógeno del mismo, por ejemplo, con un grupo alcanilo (C2-6), el grupo CH₃ terminal del grupo alcanilo (C2-6) puede estar además sustituido, por ejemplo, con un grupo di-[alquil(C1-6)]amino. Por ejemplo, el grupo R¹ o R⁶ puede ser un grupo *N*-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-4-ilo o un grupo 4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo. Además, por ejemplo, si el grupo R¹ o R⁶ incluye un grupo heterocíclico tal como un grupo azetidino, piperidinilo o piperazinilo que está sustituido en un átomo de nitrógeno del mismo, por ejemplo, con un grupo alcanilo (C2-6), un grupo CH₂ del grupo alcanilo (C2-6) puede estar además sustituido, por ejemplo, con un grupo hidroxilo. Por ejemplo, el grupo R¹ o R⁶ puede ser un grupo *N*-(2-hidroxi-propionil)piperidin-4-ilo.

25 Como se define en lo que antecede, dos grupos R⁶ juntos pueden formar un grupo bivalente, por ejemplo, OC(R²⁰)₂O, que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A. Cuando el Anillo A es, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo adecuado así formado es un grupo 2,3-metilendioxfenilo o un grupo 3,4-metilendioxfenilo. Cuando hay presente un grupo R⁶ opcional adicional, por ejemplo, un grupo halógeno, un grupo adecuado así formado es, por ejemplo, un grupo 6-fluoro-2,3-metilendioxfenilo. Además, cuando el Anillo A es, por ejemplo, un grupo fenilo y dos grupos R⁶ juntos forman, por ejemplo, un grupo OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, un grupo adecuado así formado es, por ejemplo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo o un grupo 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo. Además, cuando el Anillo A es, por ejemplo, un grupo fenilo y dos grupos R⁶ juntos forman, por ejemplo, un grupo N(R²¹)C(R²⁰)C(R²⁰)₂, un grupo adecuado así formado es, por ejemplo, un grupo indolin-5-ilo o un grupo indolin-6-ilo. Además, cuando el Anillo A es, por ejemplo, un grupo fenilo y dos grupos R⁶ juntos forman, por ejemplo, un grupo N(R²¹)CO.C(R²⁰)₂, un grupo adecuado así formado es, por ejemplo, un grupo 2-oxoindolin-5-ilo o un grupo 2-oxoindolin-6-ilo.

35 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula I que es suficientemente ácido, por ejemplo, una sal de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal de una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi-etil)amina. Una sal adicional farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de fórmula I es, por ejemplo, una sal formada dentro del cuerpo humano o animal después de administrar un compuesto de fórmula I.

Un solvato farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato o una cantidad alternativa de los mismos.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un profármaco, es decir un compuesto que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Un profármaco se puede formar cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se le puede unir un grupo modificador de propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de ésteres escindibles *in vivo*, que se pueden formar en un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en un compuesto de fórmula I y derivados de amida escindibles *in vivo* que se pueden formar en un grupo carboxi o en un grupo amino en un compuesto de fórmula I.

55 Por consiguiente, se describen compuestos de fórmula I como se define en lo que antecede, disponibles por síntesis orgánica y disponibles dentro del cuerpo humano o animal por escisión de un profármaco de los mismos. Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I que se producen por medios de síntesis orgánica y también dichos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por el metabolismo de un compuesto precursor, es decir un compuesto de fórmula I puede ser un compuesto producido de forma sintética o un compuesto producido de forma metabólica.

60 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I es uno que basándose en el criterio médico razonable se considera adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades

farmacológicas indeseables y sin excesiva toxicidad.

Se han descrito varias formas de profármacos, por ejemplo, en los siguientes documentos:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- 5 c) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- 10 g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I que tiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster del mismo escindible in vivo. Un éster escindible in vivo de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de alquilo (C1-6) tales como de metilo, etilo y *terc*-butilo, ésteres de alcoxi(C1-6)metilo tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de alcanilo(C1-6)metilo tales como ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de cicloalquil(C3-8)carbonilo(C1-6) tales como ésteres de ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo tales como ésteres de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo y ésteres de alcoxi(C1-6)carbonilo(C1-6) tales como ésteres de metoxicarboniloximetilo y 1-metoxicarboniloxietilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I que tiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter del mismo escindible in vivo. Un éster o éter escindible in vivo de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo original. Los grupos que forman ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres fosforamídicos cíclicos). Los grupos que forman ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados adicionales para un grupo hidroxilo incluyen grupos alcanilo (C1-10) tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, grupos alcoxi(C1-10)carbonilo tales como grupos etoxicarbonilo, *N,N*-[di-(C1-4)alquil]carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-alquil(C1-4)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos que forman ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -acilialquilo tales como acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I que tiene un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida del mismo escindible in vivo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una alquil(C1-4)amina tal como metilamina, una di-alquil(C1-4)amina tal como dimetilamina, *N*-etil-*N*-metilamina o dietilamina, una alcoxi(C1-4)-alquil(C2-4)amina tal como 2-metoxietilamina, una fenil-alquil(C1-4)amina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de los mismos.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I que tiene un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida del mismo escindible in vivo. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos alcanilo (C1-10) tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-alquil(C1-4)piperazin-1-ilmetilo.

Los efectos in vivo de un compuesto de fórmula I pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de administrar un compuesto de fórmula I. Como se ha expuesto en lo que antecede, los efectos in vivo de un compuesto de fórmula I también pueden ser ejercidos por el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula I en la que

X^1 es O o N(R⁷) en el que R⁷ es hidrógeno o alquilo (C1-8);

p es 0, 1, 2 ó 3;

cada grupo R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino, o de un grupo de fórmula:



en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁸), CO, CON(R⁸), N(R⁸)CO, OC(R⁸)₂ y N(R⁸)C(R⁸)₂, en los que cada R⁸ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q¹ es arilo, aril-alquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), cicloalqueno (C3-8), cicloalqueno(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterocicilo o heterocicil-alquilo(C1-6),

10 y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterocicilo en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamilo, ureido, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanilo (C2-6), alcanilo (C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamilo, alcanilo(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcanilo(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamilo, alcanilo(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)alcano(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:



20 en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁰), en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R⁹ es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfinil-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), alcanilo(C2-6)amino-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)alcanilo(C2-6)amino-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilamino-alquilo(C1-6), ureido-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6), *N'*-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6), *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6) o *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:



30 en la que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹¹), en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q² es arilo, aril-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterocicilo o heterocicil-alquilo(C1-6) que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8) y alcoxi (C1-6), y en el que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterocicilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva un grupo alquilendioxi (C1-3),

35 y en el que cualquier grupo heterocicilo en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxi, y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionados de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamilo, ureido, alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, *N*-alquil(C1-6)carbamilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamilo, alcanilo (C2-6), alcanilo (C2-6), alcanilo(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcanilo(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamilo, alcanilo(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)alcano(C1-6)sulfonilamino,

45 y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alqueno (C2-6) en un sustituyente R¹ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO, CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, N(R¹²)CON(R¹²), SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en los que R¹² es hidrógeno o alquilo (C1-8), o cuando el grupo insertado es N(R¹²), R¹² también puede ser alcanilo (C2-6);

q es 0, 1 ó 2;

cada grupo R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino;

50 el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹);

R³ es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8);

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8) o un grupo de fórmula:



en la que X^5 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{14}), en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^{13} es hidrógeno, alquilo (C1-8), halógeno-alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), cianoalquilo(C1-6), carboxialquilo(C1-6), aminoalquilo(C1-6), alquil(C1-6)aminoalquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]aminoalquilo(C1-6), carbamoilalquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilalquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilalquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilalquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)aminoalquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)alcanoil(C2-6)aminoalquilo(C1-6);

o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo (C3-8);

R^5 es hidrógeno, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), o alquinilo (C2-8) o un grupo de fórmula:



en la que X^6 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{16}), en el que R^{16} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^{15} es halógeno-alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6) o cianoalquilo(C1-6);

El anillo **A** es un anillo de arilo monocíclico de 6 miembros o bicíclico de 10 miembros, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, con hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

r es 0, 1, 2 ó 3; y

cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxil, mercapto, amino, carboxil, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanoil (C2-6), alcanoiloxi (C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)alcano(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:



en la que X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{18}), en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^{17} es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6), mercaptoalquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tioalquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfinilalquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonilalquilo(C1-6), cianoalquilo(C1-6), aminoalquilo(C1-6), alquil(C1-6)aminoalquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]aminoalquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)aminoalquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)alcanoil(C2-6)aminoalquilo(C1-6), carboxialquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonilalquilo(C1-6), carbamoilalquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilalquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilalquil(C1-6)sulfamoilalquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)sulfamoilalquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilalquilo(C1-6), ureidoalquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)ureidoalquilo(C1-6), *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureidoalquilo(C1-6), *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureidoalquilo(C1-6), alcano(C1-6)sulfonilaminoalquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)alcano(C1-6)sulfonilaminoalquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:

$-X^8-Q^3$

en la que X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R^{19}), CO, CH(OR¹⁹), CON(R^{19}), N(R^{19})CO, N(R^{19})CON(R^{19}), SO₂N(R^{19}), N(R^{19})SO₂, C(R^{19})₂O, C(R^{19})₂S y C(R^{19})₂N(R^{19}), en los que cada R^{19} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^3 es arilo, arilalquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)alquilo(C1-6), cicloalquenilo (C3-8), cicloalqueniil(C3-8)alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroarilalquilo(C1-6), heterociclilo o heterocicilalquilo(C1-6),

o dos grupos R^6 juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de OC(R^{20})₂O, OC(R^{20})₂C(R^{20})₂O, OC(R^{20})₂C(R^{20})₂, C(R^{20})₂OC(R^{20})₂, OC(R^{20})₂N(R^{21}), N(R^{21})C(R^{20})₂N(R^{21}), N(R^{21})C(R^{20})₂C(R^{20})₂, C(R^{20})₂N(R^{21})C(R^{20})₂, CO.N(R^{20})C(R^{20})₂, N(R^{20})CO.C(R^{20})₂, N(R^{21})C(R^{20})₂CO, CO.N(R^{20})CO, N(R^{21})N(R^{20})CO, N(R^{20})CO.N(R^{20}), O.CO.N(R^{20}), O.CO.C(R^{20})₂ y CO.OC(R^{20})₂, en los que cada R^{20} es hidrógeno, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8) o alquinilo (C2-8), y en los que R^{21} es hidrógeno, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) o alcanoil (C2-6), y en los que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), cicloalquenilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en un grupo R^6 opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxil, amino, carboxil, carbamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alqueniloxi (C2-6), alquiloxi (C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanoil (C2-6), alcanoiloxi (C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)alcano(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:

$-X^9-R^{22}$

en la que X^9 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{23})$, en el que R^{23} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^{22} es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6), mercaptalquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tioalquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfinilalquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonilalquilo(C1-6), cianoalquilo(C1-6), aminoalquilo(C1-6), alquil(C1-6)aminoalquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]aminoalquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)aminoalquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)aminoalquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:



en la que X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{24})$, en el que R^{24} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^4 es arilo, arilalquilo(C1-6), heteroarilo, heteroarilalquilo(C1-6), heterociclilo o heterocicliilalquilo(C1-6), que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxialquilo (C1-8) y alcoxi (C1-6), y en el que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un grupo R^6 opcionalmente lleva un grupo alquilendioxo (C1-3), y en el que cualquier grupo heterociclilo en un grupo R^6 opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en el que cualquier grupo CH, CH_2 o CH_3 en un grupo R^6 opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionado de hidroxialquilo, mercaptalquilo, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, alquenoilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tioalquilo(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoil(C2-6), alcanoiloxi (C2-6), alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N',N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino,

y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquenoilo (C2-6) en un grupo R^6 están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2 , $N(R^{25})$, $N(R^{25})CO$, $CON(R^{25})$, $N(R^{25})CON(R^{25})$, CO, $CH(OR^{25})$, $N(R^{25})SO_2$, $SO_2N(R^{25})$, $CH=CH$ y $C\equiv C$, en los que R^{25} es hidrógeno o alquilo (C1-8), o cuando el grupo insertado es $N(R^{25})$, R^{25} también puede ser alcanoil(C2-6);

o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos nuevos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de quinazolina de fórmula I, o sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, en los que, salvo que se exponga otra cosa, cada X^1 , p, R^1 , q, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Anillo A, r y R^6 , tiene cualquiera de los significados definidos en lo que antecede o en los párrafos (a) a (ccc) en lo sucesivo:

(a) X^1 es O o NH;

(b) X^1 es O;

(c) X^1 es NH;

(d) p es 1, 2 ó 3, y cada grupo R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxialquilo, amino, alquilo (C1-8), alquenoilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenoiloxi (C2-6), alquiniloxi (C2-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino, o de un grupo de fórmula:



en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^8)$, $CON(R^8)$, $N(R^8)CO$ y $OC(R^8)_2$, en los que R^8 es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^1 es arilo, arilalquilo(C1-6), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroarilalquilo(C1-6), heterociclilo o heterocicliilalquilo(C1-6),

y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxialquilo, amino, carbamoilo, alquilo (C1-8), alquenoilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcanoil(C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, (C2-6)alcanoilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino, o de un grupo de fórmula:



en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{10})$, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^9 es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonilalquilo(C1-6), cianoalquilo(C1-6), aminoalquilo(C1-6), alquil(C1-6)aminoalquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]aminoalquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)amino-(C1-6)alquilo o *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)aminoalquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:



en el que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{11})$, en el que R^{11} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y

Q² es heterociclilo o heterociclil-alquilo(C1-6) que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-8) y alcoxi (C1-6),

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva un grupo alquilendioxi (C1-3),

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,

- 5 y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más halógenos o grupos alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonylo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, N-alquil(C1-6)carbamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanilo (C2-6), alcanilo(C2-6)amino, N-alquil(C1-6)-alcanilo(C2-6)amino, N-alquil(C1-6)sulfamoilo, N,N-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y N-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino,

- 10 y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alqueno (C2-6) en un sustituyente R¹ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionados de O, N(R¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, CH=CH y C≡C, en los que R¹² es hidrógeno o alquilo (C1-8), o, cuando el grupo insertado es N(R¹²), R¹² también puede ser alcanilo (C2-6);

- (e) p es 1 y el grupo R¹ está situado en la posición 5, 6 ó 7, o p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 5 y 7 o en las posiciones 6 y 7, y cada grupo R¹ se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, but-3-enilo, etinilo, 2-propinilo, but-3-inilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, aliloxi, but-3-eniloxi, etiniloxi, 2-propiniloxi, but-3-iniloxi, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y dipropilamino, o de un grupo de fórmula:



- en la que X² es un enlace directo o se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y OCH₂, y Q¹ es fenilo, bencilo, ciclopropilmetilo, 2-tienilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazolil)etilo, 3-(1,2,3-triazolil)propilo, 2-(1,2,4-triazolil)etilo, 3-(1,2,4-triazolil)propilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-(2-,3- o 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- o 4-piridil)propilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3- o 4-tetrahidropirano, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- o 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, 2- morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)etilo, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propilo, 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)butilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 4-piperazin-1-ilbutilo, 2-homopiperazin-1-iletilo o 3- homopiperazin-1-ilpropilo,

- 35 y en los que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, etilo, alilo, 2-propinilo, metoxi, metilsulfonylo, metilamino, dimetilamino, acetilo, propionilo, isobutirilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, metilendioxi, etilendioxi e isopropilendioxi, u opcionalmente lleva 1 sustituyente seleccionados de un grupo de fórmula:



- en la que X³ es un enlace directo o se selecciona de O y NH, y R⁹ es 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3- metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo o N-metilacetamidometilo, y de un grupo de fórmula:



- en la que X⁴ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y NH, y Q² es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi, y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo, y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos fluoro, cloro o metilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, metoxi, metilsulfonylo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, acetilo, acetamido y N-metilacetamido,

y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un sustituyente R¹ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N(Me), N(COMe), CONH, NHCO, CH=CH y C≡C;

- 5 (f) cada p y R¹ tienen cualquiera de los significados definidos en los apartados (d) y (e) en lo que antecede, excepto que cuando R¹ es un grupo de fórmula:



X² puede no ser un enlace directo;

- 10 (g) p es 1 y el grupo R¹ está situado en la posición 5, 6 ó 7, o p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 5 y 7 o en las posiciones 6 y 7, y cada R¹ se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, but-3-enilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopentilo, ciclohexilo, fenoxi, bencilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropiran-3-ilo, tetrahydropiran-4-ilo, ciclopropilmetoxi, 2-imidazol-1-iletexi, 3-imidazol-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi, pirid-2-ilmetoxi, pirid-3-ilmetoxi, pirid-4-ilmetoxi, 2-pirid-2-iletexi, 2-pirid-3-iletexi, 2-pirid-4-iletexi, 3-pirid-2-ilpropoxi, 3-pirid-3-ilpropoxi, 3-pirid-4-ilpropoxi, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinoetoxi, 4-morfolinoetoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinoetoxi, 4-piperidinoetoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-1-il)etoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-1-il)propoxi, 4-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-1-il)butoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, 4-pirrolidin-1-ilbutilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-iletilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinoetilamino, 4-morfolinoetilamino, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinoetilamino, 4-piperidinoetilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-iletilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-iletilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 4-piperazin-1-ilbutilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino o 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

- 30 y en el que cualquier grupo fenilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, N-metilcarbamilo, N,N-dimetilcarbamilo, metilendioxo, etilendioxo e isopropilendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R¹ está opcionalmente N-sustituido con alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinoetilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinoetilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, de los cuales los últimos 8 sustituyentes lleva cada uno opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,

- 45 y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos fluoro, cloro o metilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, acetamido y N-metilacetamido,

y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un sustituyente R¹ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N(Me), CH=CH y C≡C;

- 50 (h) p es 1 y el grupo R¹ está situado en la posición 7, o p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7, y cada R¹ se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinoetoxi, 4-morfolinoetoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinoetoxi, 4-piperidinoetoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que

- 5 pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etilendioxo e isopropilendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R¹ está opcionalmente *N*-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo,
- y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,
- y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-isopropil-*N*-metilamino,
- 10 y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un sustituyente R¹ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionados de O, NH, CH=CH y C≡C;
- (i) p es 1 y el grupo R¹ está situado en la posición 5, o p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 5 y 7, y cada R¹ se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentilo y ciclohexilo,
- 15 y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etilendioxo e isopropilendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R¹ está opcionalmente *N*-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo,
- 20 y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,
- y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-isopropil-*N*-metilamino,
- 30 y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un sustituyente R¹ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionados de O, NH, CH=CH y C≡C;
- (j) p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7, y el grupo R¹ en la posición 6 se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi y propoxi, y el grupo R¹ en la posición 7 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,
- 40 y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etilendioxo e isopropilendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R¹ está opcionalmente *N*-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo,
- 45 y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,
- y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-isopropil-*N*-metilamino;
- 50 (k) p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 5 y 7, y el grupo R¹ en la posición 5 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi,
- 55

- ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi, y el grupo R¹ en la posición 7 se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,
- 5 y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etilidendioxo e isopropilidendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R¹ está opcionalmente *N*-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo,
- 10 y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,
- 15 y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-isopropil-*N*-metilamino;
- (l) q es 0;
- 20 (m) q es 1 ó 2 y cada grupo R², que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquínilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[(C1-6)alquil]amino;
- (n) q es 1 ó 2 y cada grupo R², que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- 25 (o) q es 1 y el grupo R² se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- (p) R³ es hidrógeno, metilo o etilo;
- (q) R³ es hidrógeno;
- (r) R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo o un grupo de fórmula:
- $$-X^5R^{13}$$
- 30 en la que X⁵ es un enlace directo o se selecciona de Oa y NH, y R¹³ es 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, cianometilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo o *N*-metilacetamidometilo;
- 35 (s) R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, cianometilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo o *N*-metilacetamidometilo;
- 40 (t) R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo;
- (u) R⁴ es hidrógeno;
- (v) R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- 45 (w) R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, cianometilo, 2-cianoetilo o 3-ciano-propilo;
- (x) R⁵ es hidrógeno, metilo o etilo;
- (y) R⁵ es hidrógeno;
- (z) el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo X¹);

- (aa) el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 3 (con respecto al grupo X^1);
- (bb) el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);
- (cc) el Anillo A es un anillo de arilo monocíclico de 6 miembros o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros con hasta 3 heteroátomos en el anillo, seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre,
- 5 (dd) el anillo A es un anillo de fenilo;
- (ee) el Anillo A es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros con hasta 3 heteroátomos de nitrógeno;
- (ff) el Anillo A es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 miembros con hasta con hasta 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre,
- 10 (gg) el Anillo A es un anillo de fenilo, furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo;
- (hh) el Anillo A es un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo;
- (ii) cuando el Anillo A es un anillo de 6 miembros, y están presentes uno o dos grupos R^6 , un grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$);
- 15 (jj) cuando el Anillo A es un anillo de 5 miembros, y están presentes uno o dos grupos R^6 , un grupo R^6 está situado en la posición 3 (con respecto al grupo $CON(R^5)$);
- (kk) el Anillo A es un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo que lleva uno o dos grupos R^6 y un grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$);
- (ll) el Anillo A es un anillo de heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros con hasta 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 20 (mm) el Anillo A es un anillo de benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo o naftiridinilo;
- (nn) el Anillo A es un anillo de indolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo o naftiridinilo;
- 25 (oo) r es 1, 2 ó 3 y cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcanoil(C2-6)amino y *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino;
- (pp) r es 1 ó 2 y cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- 30 (qq) r es 1 y el grupo R^6 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- (rr) r es 1, 2 ó 3 y un grupo R^6 es un grupo de fórmula:



- en la que X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{18}), en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^{17} es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-
- 35 alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), carbamoil-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6) o *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoil-
- 40 alquilo(C1-6), con la condición de que cuando X^7 es O o N(R^{18}), hay al menos dos átomos de carbono entre X^7 y cualquier heteroátomo en el grupo R^{17} , o un R^6 es un grupo de fórmula:



- en la que X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, N(R^{19}), $CON(R^{19})$, $N(R^{19})CO$ y $C(R^{19})_2O$, en los que cada R^{19} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^3 es arilo, aril-alquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterocicilo o heterocicil-alquilo(C1-6), con la condición de que cuando X^8 se
- 45 selecciona de O, N(R^{19}), $CON(R^{19})$ o $C(R^{19})_2O$, hay al menos dos átomos de carbono entre X^8 y cualquier heteroátomo en Q^3 que no está en el anillo de heteroarilo,

y cualquier otro grupo R^6 que está presente se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino,

alcanoil(C2-6)amino y *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino,

y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino, o de un grupo de fórmula:



en la que X⁹ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R²³), en el que R²³ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R²² es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) o di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6),

10 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, alquenilo (C3-8), alquinilo (C3-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfinilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoil(C2-6)amino y *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino;

15 (ss) r es 1, 2 ó 3 y un grupo R⁶ es un grupo de fórmula:



en la que X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁸), en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹⁷ es hidroxilo-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-alquilo (C1-6), alquil(C1-6)sulfinil-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), arilo, aril-alquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo(C1-6), con la condición de que cuando X⁷ es O o N(R¹⁸), hay al menos dos átomos de carbono entre X⁷ y cualquier heteroátomo en el grupo R¹⁷,

25 y cualquier otro grupo R⁶ que esté presente se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcanoil(C2-6)amino y *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino,

y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino, o de un grupo de fórmula:



en el que X⁹ es un enlace directo y R²² es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) o di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, alquenilo (C3-8), alquinilo (C3-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcanoil(C2-6)amino y *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino;

(tt) r es 1, 2 ó 3 y un grupo R⁶ es un grupo de fórmula:



40 en el que X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁸), en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹⁷ es hidroxilo-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), arilo, aril-alquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo(C1-6), con la condición de que cuando X⁷ es O o N(R¹⁸), hay al menos dos átomos de carbono entre X⁷ y cualquier heteroátomo en el grupo R¹⁷,

45 y cualquier otro grupo R⁶ que esté presente se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcanoil(C2-6)amino y *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino,

y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, hidroxilo-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6) y di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6);

(uu) r es 1 ó 2 y un grupo R⁶ es un grupo de fórmula:



5 en la que X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O, NH y N(Me), y R¹⁷ es hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroximetilo, 3-hidroxipropilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 1-ciano-1-metiletilo, 3-ciano-1-metiletilo, 3-ciano-1-propilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-amino-1-metiletilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 1-metilamino-1-metiletilo, 3-metilaminopropilo, etilaminometilo, 1-etilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, 1-metilamino-1-metiletilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 1-dimetilamino-1-metiletilo, 3-dimetilaminopropilo, fenilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, pirrolinilmetilo, pirrolidinilmetilo, 2-pirrolidinilmetilo, 3-pirrolidinilpropilo, imidazolidinilmetilo, pirazolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, 3-(morfolinil)propilo, tetrahydro-1,4-tiazinilmetilo, 2-(tetrahydro-1,4-tiazinil)etilo, 3-(tetrahydro-1,4-tiazinil)propilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, 3-(piperidinil)propilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, 3-(piperazinil)propilo u homopiperazinilmetilo, con la condición de que cuando X⁷ es O, NH o N(Me), hay al menos dos átomos de carbono entre X⁷ y cualquier heteroátomo en el grupo R¹⁷,

10 y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metilamino, dimetilamina, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo,

20 y cualquier otro grupo R⁶ que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

(vv) r es 1 ó 2 y el primer grupo R⁶ es un grupo de fórmula:



25 en la que X⁷ es un enlace directo u O, y R¹⁷ es hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 3-ciano-1-propilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, fenilo, bencilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilmetilo, 2-(pirrolidinil)etilo, 3-(pirrolidinil)propilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, 3-(morfolinil)propilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, 3-(piperidinil)propilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, 3-(piperazinil)propilo u homopiperazinilmetilo, con la condición de que cuando X⁷ es O, hay al menos dos átomos de carbono entre X⁷ y cualquier heteroátomo en el grupo R¹⁷,

30 y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino y cualquiera de dichos grupos arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente adicional seleccionado de hidroximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo,

40 y cualquier segundo grupo R⁶ que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

45 (ww) r es 1 ó 2 y el primer grupo R⁶ se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, fenilo, bencilo, ciclopropilo, ciclohexilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilmetilo, 2-(pirrolidinil)etilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo y homopiperazinilmetilo,

50 y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino y cualquiera de dichos grupos arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente adicional seleccionado de hidroximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo,

55 y cualquier segundo grupo R⁶ que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

- (xx) r es 1 ó 2 y el primer grupo R^6 se selecciona de fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, dimetilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, acetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, 2-hidroxietilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, ciclopropilaminometilo, *N*-ciclopropil-*N*-metilaminometilo, furilmetilaminometilo, pirrolilmetilaminometilo, piridilmetilaminometilo, fenilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidilmetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo y homopiperazinilmetilo,
- 5 y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino, dimetilamino, hidroximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo,
- y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- 15 (yy) dos grupos R^6 juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de $OC(R^{20})_2O$, $OC(R^{20})_2C(R^{20})_2$, $C(R^{20})_2OC(R^{20})_2$, $C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2$, $C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2$, $OC(R^{20})_2N(R^{21})$, $N(R^{21})C(R^{20})_2N(R^{21})$, $N(R^{21})C(R^{20})_2C(R^{20})_2$, $N(R^{21})C(R^{20})_2C(R^{20})_2C(R^{20})_2$ y $C(R^{20})_2N(R^{21})C(R^{20})_2$, en los que cada uno de R^{20} y R^{21} es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8);
- (zz) dos grupos R^6 juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de $OC(R^{20})_2O$, $OC(R^{20})_2C(R^{20})_2$, $C(R^{20})_2OC(R^{20})_2$, $OC(R^{20})_2N(R^{21})$, $N(R^{21})C(R^{20})_2N(R^{21})$, $N(R^{21})C(R^{20})_2N(R^{21})_2$ y $C(R^{20})_2N(R^{21})C(R^{20})_2$, en los que cada R^{20} y R^{21} es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8);
- (aaa) dos grupos R^6 juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de $OC(R^{20})_2O$, $OC(R^{20})_2C(R^{20})_2O$, $C(R^{20})_2OC(R^{20})_2$, $OC(R^{20})_2N(R^{21})$, $N(R^{21})C(R^{20})_2N(R^{21})$ y $C(R^{20})_2N(R^{21})C(R^{20})_2$, en los que cada R^{20} y R^{21} es hidrógeno, metilo, etilo o propilo;
- 25 (bbb) dos grupos R^6 juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de OCH_2O , OCH_2CH_2O , CH_2OCH_2 , OCH_2NH , $NHCH_2NH$ y CH_2NHCH_2 ; y
- (ccc) dos grupos R^6 juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de OCH_2O y OCH_2CH_2O .
- 30 Un compuesto particular de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:
- X^1 es O o NH;
- p es 2 y los grupos R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7, y el grupo R^1 en la posición 6 se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi y propoxi, y el grupo R^1 en la posición 7 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4*H*-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4*H*-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,
- 40 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etilidendioxo y isopropilidendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R^1 está opcionalmente *N*-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo,
- 45 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,
- y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-isopropil-*N*-metilamino;
- 50 q es 0 o q es 1 y el grupo R^2 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A es un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; y r es 1 ó 2 y un grupo R⁶ está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)), y cada grupo R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino, o el primer grupo R⁶ está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)) y es un grupo de fórmula:



en la que X⁷ es un enlace directo u O, y R¹⁷ es hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 3-cianoetilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, fenilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilmetilo, 2-(pirrolidinil)etilo, 3-(pirrolidinil)propilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, 3-(morfolinil)propilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, 3-(piperidinil)propilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, 3-(piperazinil)propilo u homopiperazinilmetilo, con la condición de que cuando X⁷ es O, hay al menos dos átomos de carbono entre X⁷ y cualquier heteroátomo en el grupo R¹⁷,

y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino, y cualquiera de dichos grupos arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente adicional seleccionado de hidroximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo,

y cualquier segundo grupo R⁶ que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X¹ es O o NH;

p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7 y el grupo R¹ en la posición 6 se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi y propoxi, y el grupo R¹ en la posición 7 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletexi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etilidendioxo e isopropilidendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R¹ está opcionalmente N-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,

y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino y N-isopropil-N-metilamino;

q es 0 o q es 1 y el grupo R² se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹);

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A es un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; y

r es 1 ó 2 y un grupo R⁶ está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)), y cada grupo R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi,

metilamino y dimetilamino,

o el primer grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilmetilo, 2-(pirrolidinil)etilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo y homopiperazinilmetilo,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino, y cualquiera de dichos grupos heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente adicional seleccionado de hidroximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo,

y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O;

p es 2 y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R^1 está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]etoxi, 3-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]propoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinoetoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-3-iletexi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)etoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-isobutirilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)butoxi, 2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi, 3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi, 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi, 3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 3-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi;

q es 0;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

el Anillo A es un anillo de fenilo o piridilo; y

r es 1 ó 2 y un grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$), y cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino,

o el primer grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino,

y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X¹ es O;

p es 2 y el primer grupo R¹ es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R¹ está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi y 2-metoxietoxi;

q es 0:

5 el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹);

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A es fenilo; y

r es 1 ó 2 y un grupo R⁶ está situado en la posición 3 (con respecto al grupo CON(R⁵)), y cada grupo R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, metoxi, metilamino y dimetilamino,

10 o el primer grupo R⁶ está situado en la posición 3 (con respecto al grupo CON(R⁵)) y se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, aminometilo, 1-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, dimetilaminometilo y 1-dimetilaminoetilo,

y cualquier segundo grupo R⁶ que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, metoxi, metilamino y dimetilamino;

15 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X¹ es O o NH;

20 p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 5 y 7, y el grupo R¹ en la posición 5 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi, y el grupo R¹ en la posición 7 se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, 2-pirrolidin-2-iletexi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, 2-piperidin-3-iletexi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletexi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

30 y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etililendioxo y isopropililendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R¹ está opcionalmente N-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo, y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente en R¹ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,

35 y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-isopropil-*N*-metilamino;

q es 0 o q es 1, y el grupo R² se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

40 el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹);

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A es un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; y

45 r es 1 ó 2, y un grupo R⁶ está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)), y cada grupo R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino,

o el primer grupo R⁶ está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)) y es un grupo de fórmula:



en la que X⁷ es un enlace directo u O, y R¹⁷ es hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo,

5 cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, fenilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilmetilo, 2-(pirrolidinil)etilo, 3-(pirrolidinil)propilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, 3-(morfolinil)propilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, 3-(piperidinil)propilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, 3-(piperazinil)propilo u homopiperazinilmetilo, con la condición de que cuando X^7 es O, hay al menos dos átomos de carbono entre X^7 y cualquier heteroátomo en el grupo R^{17} ,

10 y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino y cualquiera de dichos grupos arilo, cicloalquilo (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente adicional seleccionado de hidroximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo,

15 y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O o NH;

20 p es 2 y los grupos R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 5 y 7, y el grupo R^1 en la posición 5 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi, y el grupo R^1 en la posición 7 se selecciona de hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

30 y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, metilendioxo, etilidendioxo e isopropilidendioxo, y un grupo pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo en un sustituyente R^1 está opcionalmente N-sustituido con metilo, etilo, propilo, alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o cianometilo, y en el que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo,

y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más grupos cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino y N-isopropil-N-metilamino;

40 q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino, y dimetilamino;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

el Anillo A es un anillo de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; y

45 r es 1 ó 2, y un grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$), y cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino, o el primer grupo R^5 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilmetilo, 2-(pirrolidinil)etilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo y homopiperazinilmetilo, y en el que cualquier grupo heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino, y cualquiera de dichos grupos heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente adicional seleccionado de hidroximetilo, cianometilo, aminometilo,

55 en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente adicional seleccionado de hidroximetilo, cianometilo, aminometilo,

metilaminometilo y dimetilaminometilo,

y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

5 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 , es O;

10 p es 1 y el grupo R^1 está situado en la posición 5 y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 4-piperidiniloxi y *N*-metilpiperidin-4-iloxi, o p es 2 y el primer grupo R^1 está situado en la posición 5 y se selecciona del grupo de sustituyentes listado inmediatamente antes, y el segundo grupo R^1 está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]etoxi, 3-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]propoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4*H*-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4*H*-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 15 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-isobutirilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi y 3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi;

20 q es 0;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

el Anillo A es un anillo de fenilo o piridilo; y

25 r es 1 ó 2, y un grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$), y cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino,

30 o el primer grupo R^6 está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo, y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino,

y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;

35 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O;

40 p es 2 y el primer grupo R^1 es un grupo 5-metoxi y el segundo grupo R^1 está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi y 2-metoxietoxi;

q es 0;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

el Anillo A es fenilo; y

45 r es 1 ó 2, y un grupo R^6 está situado en la posición 3 (con respecto al grupo $CON(R^5)$), y cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, metoxi, metilamino y dimetilamino,

o el primer grupo R^6 está situado en la posición 3 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, aminometilo, 1-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, dimetilaminometilo y

1-dimetilaminoetilo,

y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, metoxi, metilamino y dimetilamino;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Compuestos particulares adicionales de la invención son derivados de quinazolina de fórmula I, en la que cada uno de p , R^1 , X^1 , q , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y el Anillo A, tiene cualquiera de los significados definidos en lo que antecede en las diferentes definiciones de los compuestos de particulares de la invención, con la condición de que dos grupos R^6 juntos formen un grupo bivalente que abarca posiciones del anillo adyacentes en el Anillo A, seleccionados de OCH_2O , OCH_2CH_2O , CH_2OCH_2 , OCH_2NH , $NHCH_2NH$ y CH_2NHCH_2 ;
- 10 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Compuestos particulares adicionales de la invención son derivados de quinazolina de fórmula I, en la que cada uno de p , R^1 , X^1 , q , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , tiene cualquiera de los significados definidos en lo que antecede en las diferentes definiciones de los compuestos particulares de la invención, con la condición de que el Anillo A es fenilo y dos grupos R^6 juntos forman un grupo bivalente OCH_2O que abarca las posiciones 2,3 ó 3,4 de dicho anillo de fenilo;

- 15 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O;

- 20 p es 2 y los grupos R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7 y se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 es fluoro, cloro, metilo o metoxi;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

- 25 el Anillo A es fenilo;

r es 1 ó 2, y el primer grupo R^6 está situado en la posición 3 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, *N*-ciclopropil-*N*-metilaminometilo, 2-furilmetilaminometilo, pirrolilmetilaminometilo, piridilmetilaminometilo, azetidilmetilo, y

30 pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo y homopiperazinilmetilo, y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y en el que cualquier grupo heterociclilo en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo;

- 35 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O;

p es 2 y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R^1 está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi y 2-metoxietoxi;

- 40 q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 es fluoro;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

el Anillo A es fenilo; y

- 45 r es 1 ó 2 y el primer grupo R^6 está situado en la posición 3 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, *N*-ciclopropil-*N*-metilaminometilo, azetidil-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo y piperazin-1-ilmetilo,

y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo;

5 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O;

10 p es 2 y los grupos R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7 y se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxiopropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 es fluoro, cloro, metilo o metoxi;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

el Anillo A es piridilo; y

15 r es 0, 1 ó 2, y cada grupo R^6 que está presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, dimetilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, acetilo, hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, *N*-ciclopropil-*N*-metilaminometilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo y piperazin-1-ilmetilo, y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente metilo o etilo; o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O;

25 p es 2 y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R^1 está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi y 2-metoxietoxi;

q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 es fluoro;

el grupo $-C(R)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

30 el Anillo A es 2-piridilo; y

r es 1 ó 2, y el primer grupo R^6 está situado en la posición 3 (con respecto al grupo $CON(R^5)$) y se selecciona de metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, dimetilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino y piperazin-1-ilo, y cualquier segundo grupo R^6 que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

35 y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente metilo o etilo;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

- X^1 es O;

40 p es 2 y los grupos R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7 y se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxiopropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 es fluoro, cloro, metilo o metoxi;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

el Anillo A se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo y pirazolilo; y

5 r es 0, 1 ó 2, y cada grupo R^6 que está presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, 2-hidroxiethylamino, 2-metoxiethylamino, dimetilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, acetilo, hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, *N*-ciclopropil-*N*-metilaminometilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo y piperazin-1-ilmetilo,

10 y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente metilo o etilo;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

X^1 es O;

15 p es 2 y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R^1 está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-hidroxiethylmetoxi y 2-metoxiethylmetoxi;

q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 es fluoro;

el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

20 el Anillo A es 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo o 4-pirazolilo; y

r es 0, 1 ó 2 y cada grupo R^6 que está presente se selecciona de fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi y acetilo;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

25 Compuestos particulares de la invención son, por ejemplo, los derivados de quinazolina de fórmula I, que se describen en los ejemplos 1 y 2, que se exponen en lo sucesivo.

Un compuesto particular adicional de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de fórmula I, seleccionado de:

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno;

30 el Anillo A se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo y pirazolilo; y

r es 0, 1 ó 2, y cada grupo R^6 que está presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, 2-hidroxiethylamino, 2-metoxiethylamino, dimetilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, acetilo, hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, *N*-ciclopropil-*N*-metilaminometilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo y piperazin-1-ilmetilo,

y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R^6 opcionalmente lleva un sustituyente metilo o etilo;

o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable.

40 Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de quinazolina de fórmula I, en la que:

X^1 es O;

p es 2 y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R^1 está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-hidroxiethylmetoxi y 2-metoxiethylmetoxi;

q es 0 o q es 1, y el grupo R^2 es fluoro;

45 el grupo $-C(R^3)(R^4)-CON(R^5)$ está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X^1);

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A es 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo o 4-pirazolilo; y

r es 0, 1 ó 2, y cada grupo R⁶ que está presente se selecciona de fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi y acetilo;

- 5 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

Compuestos particulares de la invención son, por ejemplo, los derivados de quinazolina de fórmula I, que se describen en los ejemplos 1 y 2, que se exponen en lo sucesivo.

- 10 Un compuesto particular adicional de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de fórmula I, seleccionado de:

N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,

N-(5-metilisoxazol-3-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,

N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,

N-(1-etilpirazol-3-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,

- 15 *N*-(1-metilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,

N-(1-etilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,

N-(1-etilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]acetamida,

N-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,

N-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,

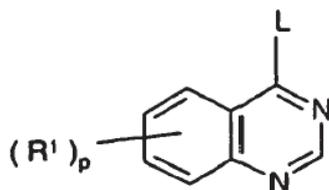
- 20 *N*-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida y

N-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

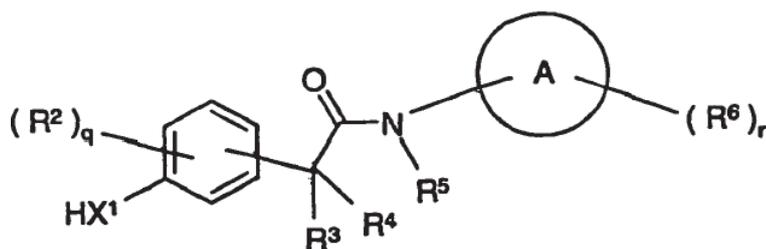
- 25 Un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, se puede preparar por cualquier procedimiento conocido que se pueda aplicar a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Dichos procedimientos, cuando se usan para preparar un derivado de quinazolina de fórmula I, se proporcionan como una característica adicional de la invención y se ilustran mediante las siguientes variantes de procedimientos representativos en los que, salvo que se exponga otra cosa, cada uno de X¹, p, R¹, q, R², R³, R⁴, R⁵, Anillo A, r y R⁶, tienen los significados definidos en lo que antecede. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos convencionales de química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes de procedimientos representativos y los ejemplos que acompañan. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados que son conocidos para el experto en química orgánica.
- 30

(a) La reacción de una quinazolina de fórmula II



II

- 35 en la que L es un grupo desplazable y p y R¹ tienen cualquiera de los significados definidos en lo que antecede excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con una fenilacetamida de fórmula III



III

en la que X^1 , q , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , el Anillo A, r y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos en lo que antecede, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y después cualquier grupo protector que está presente se elimina.

- 5 La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente en presencia de un ácido adecuado o en presencia de una base adecuada. Un ácido adecuado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, o por ejemplo, una amida de metal alcalino, por ejemplo, hexametildisilizano de sodio, o por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio.

- 15 Un grupo desplazable L adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi, ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, pentafluorofenoxi, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, un alcohol o éster, tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahydrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C.

- 20 Típicamente, la quinazolina de fórmula II se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula III en presencia de un disolvente aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, convenientemente en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico o hexametildisilizano sódico, y a una temperatura en el intervalo de 0 a 150°C, preferiblemente en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 70°C.

- 25 El derivado de quinazolina de fórmula I se puede obtener a partir de este procedimiento en forma de una base libre, o alternativamente se puede obtener en forma de una sal con el ácido de fórmula H-L en la que L tiene el significado definido en lo que antecede. Cuando se desea obtener la base libre de la sal, la sal se puede tratar con una base adecuada, por ejemplo, una base de amina orgánica, tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, hidróxido sódico o hidróxido potásico.

- 30 Los grupos protectores se pueden seleccionar en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto como adecuado para proteger el grupo en cuestión y se puede introducir por métodos convencionales. Los grupos protectores se pueden eliminar por cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como adecuado para la eliminación del grupo protector en cuestión, seleccionándose dichos métodos para que realicen la eliminación del grupo protector con la alteración mínima de grupos en cualquier otra parte en la molécula.

- 35 A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores por conveniencia, en los que "inferior", como por ejemplo en alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando a continuación se dan ejemplos específicos de métodos para eliminar grupos protectores, estos tampoco son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente están, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

- 40 Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol arilalifático o alifático que forma éster o de un silanol que forma éster (dicho alcohol o silanol preferiblemente contiene 1-20 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo, y *tert*-butilo); grupos alcoxi inferior - alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos (alcoxi inferior)carboniloxi-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, bencidrido y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)silil-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililietilo); y grupos alquenilo (C2-6) (por ejemplo alilo). Los métodos particularmente adecuados para

eliminar los grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, escisión catalizada por ácido, base, metal o enzimática.

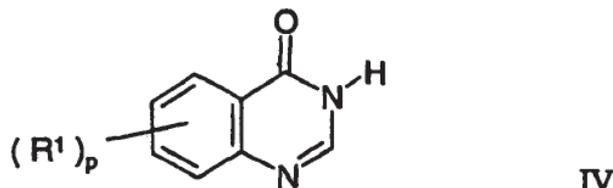
5 Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo *tert*-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos (alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo); grupos (alquenilo inferior)carbonilo (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos aril-(alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo); tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo) y grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

10 Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen grupos formilo, aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; (alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo); (alquenilo inferior)carbonilo (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos aril-(alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo); trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno y bencilideno sustituido.

15 Los métodos adecuados para eliminar grupos protectores de hidroxilo y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzimática, para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotolítica para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo.

20 Se remite al lector a Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, de J. March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para una guía general sobre las condiciones de reacción y los reactivos, y a Protective groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, de T. Green et al., publicado también por John Wiley & Son, para una guía general sobre los grupos protectores.

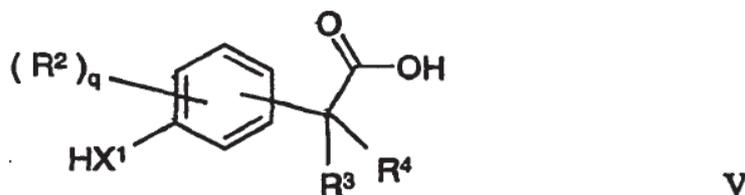
Los materiales de partida de quinazolina de fórmula II se pueden obtener por procedimientos convencionales tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 01/94341, WO 02/00649, WO 02/16352 y WO 03/055491. Por ejemplo, una 1,4-dihidroquinolin-4-ona de fórmula IV



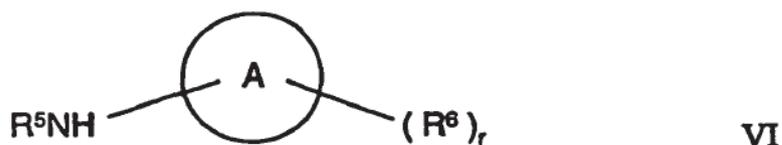
en la que p y R¹ tienen cualquiera de los significados definidos en lo que antecede, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, se puede hacer reaccionar con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, después de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente.

30 La 4-cloroquinazolina así obtenida se puede convertir, si es necesario, en una 4-pentafluorofenoxiquinazolina, por reacción con pentafluorofenol en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio y en presencia de un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

Los materiales de partida de la fenilacetamida de fórmula III se pueden obtener por procedimientos convencionales. Por ejemplo, un ácido acético de fórmula V



o un derivado reactivo del mismo, en el que X¹, Q, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en lo que antecede, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula VI



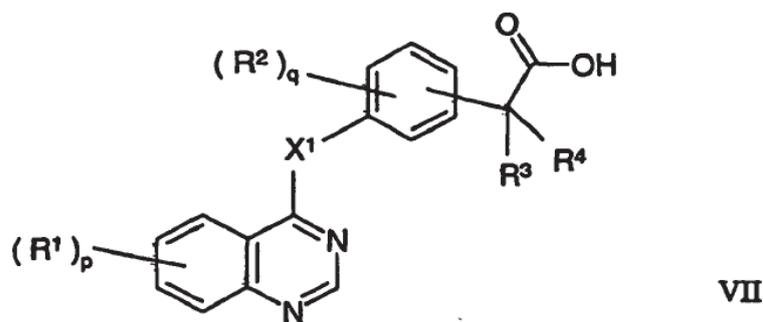
en la que R^5 , el Anillo A, r y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos en lo que antecede, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, después de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente.

- 5 Un derivado reactivo adecuado de un ácido acético de fórmula V es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo, un cloruro de acilo formado por reacción del ácido con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido con un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster reactivo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol tal como pentafluorofenol con un éster tal como trifluoroacetato de pentafluorofenilo, o con un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol o N-hidroxibenzotriazol; una acilazida, por ejemplo, una azida formada por reacción del ácido con una azida tal como difenilfosforilazida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido con un cianuro, tal como cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido con una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o con un compuesto de uronio, tal como hexafluorofosfato(V) de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o tetrafluoroborato 2-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

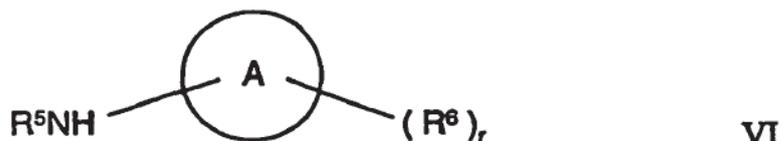
La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol o éster, tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 120°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Los derivados de ácido acético de fórmula V y las aminas de fórmula VI se pueden obtener por procedimientos convencionales tales como los descritos en los ejemplos que se exponen en lo sucesivo.

- 25 (b) El acoplamiento, de forma conveniente en presencia de una base adecuada, de una quinazolina de fórmula VII



o un derivado reactivo de la misma como se define en lo que antecede, en la que p, R^1 , X^1 , q, R^2 , R^3 y R^4 tienen cualquiera de los significados definidos en lo que antecede, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con una amina de fórmula VI



30 en la que R^5 , el Anillo A, r y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos en lo que antecede, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, después de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente.

35 Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica, tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, o por ejemplo, una amida de metal alcalino, por

ejemplo hexametildisilazano sódico, o por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico.

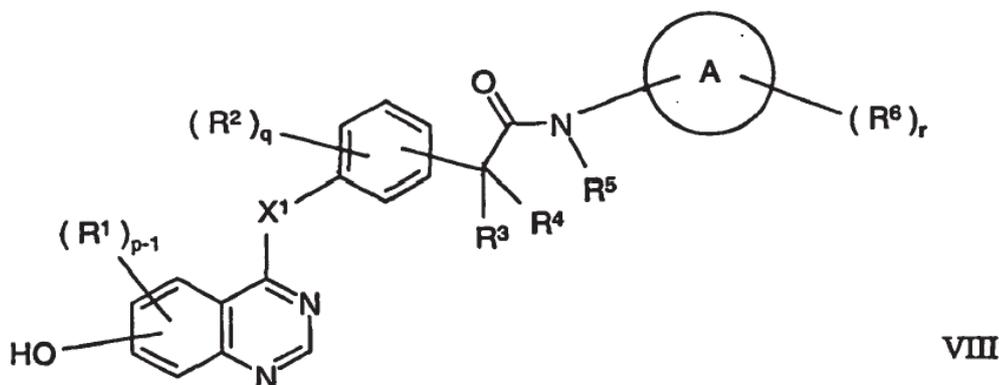
La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol o éster, tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 120°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Los derivados de quinazolina de fórmula VII y las aminas de fórmula VI se pueden obtener por procedimientos convencionales tales como los descritos en los ejemplos que se exponen en lo sucesivo.

(c) Para la producción de aquellos compuestos de fórmula I en la que al menos un grupo R^1 es un grupo de fórmula



en la que Q^1 es un grupo aril-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-7)-alquilo(C1-6), cicloalqueniil(C3-7)-alquilo(C1-6), heteroaril-alquilo(C1-6) o heterocicliil-alquilo(C1-6) o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y X^2 es un átomo de oxígeno, el acoplamiento, de forma conveniente en presencia de un agente deshidratante adecuado, de una quinazolina de fórmula VIII



en la que cada uno de p , R^1 , X^1 , q , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , el Anillo A, r y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos en lo que antecede, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con un alcohol adecuado en el que cualquier grupo funcional está protegido, si es necesario, después de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente.

Un agente deshidratante adecuado es, por ejemplo, un reactivo de carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una mezcla de un azocompuesto tal como azodicarboxilato de dietilo o di-*tert*-butilo y una fosfina tal como trifetilfosfina. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo, un disolvente halogenado, tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 10 a 150°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Los derivados de quinazolina de fórmula VIII se pueden obtener por procedimientos convencionales.

(d) Para producir aquellos compuestos de fórmula I en la que un grupo R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que X^7 tiene cualquiera de los significados definidos en lo que antecede, y R^{17} es un grupo amino-alquilo(C1-6) sustituido (tal como un grupo dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo o 4-metilpiperazin-1-ilmetilo), la reacción, de forma conveniente en presencia de una base adecuada como se define en lo que antecede, de un compuesto de fórmula I en la que un grupo R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que R^{17} es un grupo amino-alquilo(C1-6) sustituido con una amina adecuada o con un compuesto de heterocicliilo que contiene nitrógeno.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado como se define en lo que antecede, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 180°C, de forma conveniente en el intervalo de 20 a 120°C, más convenientemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula I en la que un grupo R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que R^{17} es un grupo halógeno-alquilo(C1-6) sustituido, se pueden obtener por cualquier de las variantes de los procedimientos representativos (a), (b) o (c) que se describen en lo que antecede. (e) Para la producción de aquellos compuestos de fórmula I en la que un grupo R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que X^7 tiene cualquiera de los significados definidos en lo que antecede y R^{17} es un grupo amino-alquilo(C1-6) sustituido (tal como un grupo metilaminometilo, 2-metilaminoetilo o 2-hidroxiethylaminometilo), la aminación reductora de un compuesto de fórmula I, en la que un

grupo R⁶ es un grupo de fórmula -X⁷-R¹⁷ en la que R¹⁷ es un grupo formilo o grupo alcanilo (C2-6).

Un agente de reducción adecuado para la reacción de aminación reductora es, por ejemplo, un agente de reducción hidruro, por ejemplo, un hidruro de aluminio y metal alcalino tal como hidruro de litio y aluminio o, preferiblemente, un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, trietilborohidruro sódico, trimetoxiborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano y éter dietílico, para los agentes de reducción más fuertes tales como hidruro de litio y aluminio, y por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prótico tal como metanol o etanol para los agentes de reducción menos fuertes, tales como el triacetoxiborohidruro sódico y cianoborohidruro sódico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 80°C, de forma conveniente a o cerca de la temperatura ambiente,

Los compuestos de fórmula I en la que un grupo R⁶ es un grupo de fórmula -X⁷-R¹⁷ en la que R¹⁷ es un grupo formilo o grupo alcanilo (C2-6), se pueden obtener por una adaptación convencional de cualquiera de las variantes de los procedimientos representativos (a), (b) o (c) que se describen en lo que antecede.

Cuando es necesaria una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, se puede obtener, por ejemplo, por reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido adecuado.

Cuando es necesario un profármaco farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de fórmula I, se puede obtener usando un procedimiento convencional. Por ejemplo, un éster escindible in vivo de un derivado de quinazolina de fórmula I se puede obtener, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi con un alcohol farmacéuticamente aceptable, o por reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo hidroxilo con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una amida escindible in vivo de un derivado de quinazolina de fórmula I se puede obtener, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi con una amina farmacéuticamente aceptable, o por reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo amino con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable.

Muchos de los compuestos intermedios definidos en la presente memoria son nuevos y estos se proporcionan como una característica adicional de la invención. Por ejemplo, muchos compuestos de fórmulas III, VI y VII son compuestos nuevos.

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se pueden usar para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de enzimas tirosina quinasas PDGFR α , PDGFR β y KDR, como inhibidores in vitro de la fosforilación del PDGFR expresado en células de osteosarcoma MG63, como inhibidores in vitro de la proliferación de células de osteosarcoma MG63, como inhibidores in vitro de la proliferación de células endoteliales de la vena umbilical humanas (HUVEC), y como inhibidores in vivo del crecimiento en ratones sin sistema inmune de xenoinjertos de tejido tumoral humano tal como CaLu-6 y Colo205.

35 (a) Ensayos enzimáticos in vitro

La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación de un sustrato polipeptídico que contiene tirosina por las enzimas tirosina quinasas PDGFR α , PDGFR β y KDR, se evaluó usando ensayos ELISA convencionales.

El ADN que codifica los dominios citoplasmáticos de los receptores PDGFR α , PDGFR β y KDR, se puede obtener por la síntesis total de genes (*International Biotechnology Lab.*, 1987, 5(3), 19-25) o por clonación. Los fragmentos de ADN se pueden expresar en un sistema de expresión adecuado para obtener el polipéptido con actividad de tirosina quinasa. Por ejemplo, se puede mostrar que los dominios citoplasmáticos de los receptores PDGFR α , PDGFR β y KDR, obtenidos por la expresión de proteína recombinante en células de insecto, presentan actividad de tirosina quinasa intrínseca. En el caso del receptor KDR del VEGF (nº de acceso en Genbank L04947), un fragmento de ADN que codifica la mayor parte del dominio citoplasmático, empezando por la metionina 806 e incluyendo el codón de terminación, se puede clonar en un vector de transposición de baculovirus [por ejemplo, pAcYM1 (véase, The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King y R. D. Possee, Chapman y Hall, 1992) o pAc360 o pBlueBachHis (disponible en Invitrogen Corporation)]. Esta construcción recombinante se puede cotransfectar en células de insecto [por ejemplo *Spodoptera frugiperda* 21(Sf21) o *Spodoptera frugiperda* 9(Sf9)] con ADN vírico (por ejemplo Pharmingen BaculoGold) para preparar baculovirus recombinantes. Los detalles de los métodos para ensamblar las moléculas de ADN recombinantes y la preparación y uso de baculovirus recombinantes se puede encontrar en textos estándar, por ejemplo, Sambrook et al., 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly et al., 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman y Co, New York).

Para la expresión, las células Sf9 se infectaron con virus recombinante de KDR puros en placa y se recogieron 48 h después. Las células recogidas se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo,

que contenía tampón de fosfato sódico 10 mM pH 7,4, cloruro sódico 138 mM y cloruro potásico 2,7 mM) y se volvieron a suspender en diluyente de células enfriado con hielo, que comprendía tampón de Hepes 20 mM pH 7,5, cloruro sódico 150 mM, glicerol al 10% en v/v, Triton X100 al 1% en v/v, cloruro magnésico 1,5 mM, ácido etilenglicol-bis(b-aminoetil-éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM y PMSF 1 mM (fluoruro de fenilmetilsulfonilo) [el PMSF se añade justo antes de usarlo de una disolución en metanol 100 mM recién preparada] usando 1 ml de diluyente de células por 10 millones de células. La suspensión se centrifugó durante 10 minutos a 13.000 rpm a 4°C. El líquido sobrenadante (solución madre de enzima) se separó y se almacenó en partes alícuotas a -70°C.

Se añadió una disolución de sustrato [100 µl de una disolución de 2 µg/ml de poliaminoácidos Poli(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma-Aldrich Company Ltd., Poole, Dorset; n° de catálogo P3899) en disolución salina tamponada con fosfato (PBS)] a cada pocillo de una serie de inmunoplasmas MaxiSorp de 96 pocillos Nunc (Nunc, Roskilde, Dinamarca; n° de catálogo 439454) y las placas se sellaron y almacenaron a 4°C durante 16 horas. El exceso de disolución de sustrato se descartó y los pocillos se lavaron sucesivamente con PBS que contenía Tween 20 al 0,05% en v/v (PBST; 300 µl/pocillo) y dos veces con tampón de Hepes pH 7,4 (50 mM, 300 µl/pocillo) antes de secarlos con papel de filtro.

Cada compuesto de ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó con una disolución al 10% de DMSO en agua destilada para dar una serie de diluciones (de 40 µM a 0,0012 µM). Se transfirieron partes alícuotas (25 µl) de cada dilución de compuesto de ensayo a los pocillos en las placas de ensayo lavadas. Los pocillos de control del "máximo" contenían DMSO diluido en lugar de compuesto. Se añadieron partes alícuotas (25 µl) de una disolución acuosa de cloruro de manganeso (40 mM) que contenía 5'-trifosfato de adenosina (ATP) a todos los pocillos de ensayo excepto a los pocillos de control del "blanco" que contenían cloruro magnésico sin ATP. Para la enzima PDGFR α se usó una concentración de ATP de 14 µM; para la enzima PDGFR β , se usó una concentración de ATP de 2,8 µM y para la enzima KDR se usó una concentración de ATP de 8 µM.

Las enzimas recombinantes PDGFR α y PDGFR β humanas activas que se habían expresado en células de insecto Sf9 se obtuvieron de Upstate Biotechnology Inc., Milton Keynes, Reino Unido (producto 14-467 para PDGFR α , producto 14-463 para PDGFR β). La enzima recombinante KDR humana activa se expresó en células de insecto Sf9 como se ha descrito antes.

Cada enzima quinasa se diluyó inmediatamente antes de usar con un diluyente de enzima que comprendía tampón de Hepes 100 mM pH 7,4, ortovanadato sódico 0,1 mM, Triton X-100 al 0,1% y ditiotreitil 0,2 mM. Se añadieron partes alícuotas (50 µl) de enzima recién diluida a cada pocillo y las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución en cada pocillo se descartó y los pocillos se lavaron dos veces con PBST. Se diluyó anticuerpo IgG de ratón dirigida contra fosfotirosina (Upstate Biotechnology Inc.; producto 05-321; 100 ml) en un factor de 1:3667 con PBST que contenía albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% en p/v y se añadieron partes alícuotas a cada pocillo. Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El líquido sobrenadante se descartó y cada pocillo se lavó con PBST (x2). Se diluyó anticuerpo Ig de oveja dirigida contra ratón ligado a peroxidasa de rábano picante (HRP) (Amersham Pharmacia Biotech, Chalfont St Giles, Buckinghamshire, Reino Unido; n° de catálogo NXA 931; 100 µl) en un factor 1:550 con PBST que contenía BSA al 0,5% en p/v y se añadió a cada pocillo. Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El líquido sobrenadante se descartó y los pocillos se lavaron con PBST (x2). Se disolvió una cápsula de perborato sódico (PCSB) (Sigma-Aldrich Company Ltd., Poole, Dorset, Reino Unido; n° de catálogo P4922) en agua destilada (100 ml) para proporcionar tampon de fosfato-citrato pH 5 (50 mM) que contenía perborato sódico al 0,03%. Una parte alícuota (50 ml) de este tampón se mezcló con un comprimido de 50 mg de ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS; Roche Diagnostics Ltd., Lewes, East Sussex, Reino Unido; n° de catálogo 1204 521). Se añadió una parte alícuota (100 µl) de la disolución resultante a cada pocillo. Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos hasta que el valor de la densidad óptica de los pocillos de control del "máximo", medidos a 405 nm usando un espectrofotómetro de lectura de placa, era aproximadamente 1,0. Los valores de control del "blanco" (sin ATP) y del "máximo" (sin compuesto) se usaron para determinar el intervalo de dilución del compuesto de ensayo que daba 50% de inhibición de la actividad catalítica.

(b) Ensayo ELISA de fosfo-Tyr751 de PDGFR β in vitro

Este ensayo usa un método ELISA convencional para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación de la tirosina en el PDGFR β .

Una línea celular de osteosarcoma MG63 [American Type Culture Collection (ATCC) CCL1427] se mantuvo de forma rutinaria a 37°C con CO₂ al 7,5% en medio de crecimiento Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Sigma-Aldrich; n° de catálogo D6546) que contenía suero de ternero fetal al 10% (FCS; Sigma-Aldrich; n° de catálogo F7524) y L-glutamina 2 mM (Invitrogen Ltd., Paisley, Reino Unido; n° de catálogo 25030-024).

Para el ensayo, las células se desprendieron del matraz de cultivo usando una mezcla de tripsina/ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (Invitrogen Ltd; N° de catálogo 15400-054) y se volvieron a suspender en medio de ensayo que comprendía DMEM sin rojo fenol (Sigma-Aldrich; N° de catálogo D5921) que contenía suero de ternero fetal (FCS) tratado con carbón vegetal al 1% (Sigma-Aldrich; N° de catálogo F7524, tratado por incubación con

carbón vegetal activado recubierto con dextrano a 55°C durante 30 min con agitación continua seguido de eliminación del carbón por centrifugación y esterilización por filtración) y L-glutamina 2 mM (Invitrogen Ltd., N° de catálogo 25030-024) para dar 6×10^4 células por ml. Se sembraron partes alícuotas (100 μ l) en cada uno de los pocillos de las columnas 2-12 (excluyendo la columna 1) y filas B-G (excluyendo las filas A y H) de una placa de cultivo tisular de 96 pocillos transparente (Corning Life Sciences, Koolhovenlaan, Países Bajos; N° de catálogo 3595) par dar una densidad de aproximadamente 6000 células por pocillo. Se pusieron partes alícuotas (100 μ l) de medio de cultivo en los pocillos exteriores para minimizar los efectos del borde. Las células se incubaron durante al noche a 37°C con CO₂ al 7,5% para dejar que las células se adhirieran a los pocillos.

Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones madre 10 mM en DMSO y se hicieron diluciones seriadas según fuera necesario con el medio de ensayo para dar un intervalo de concentraciones. Se añadieron partes alícuotas (50 μ l) de cada concentración de compuesto a las células en cada pocillo. Las células de control recibieron una dilución de DMSO solo. Las células se incubaron durante 90 minutos a 37°C con CO₂ al 7,5%.

Las células resultantes se estimularon con PDGF_{BB} usando el siguiente procedimiento. Un polvo liofilizado de PDGF_{BB} (Sigma-Aldrich; N° de catálogo P4306) se mezcló con ácido clorhídrico acuoso 4 mM que contenía BSA esterilizado por filtración al 0,1% para proporcionar una disolución madre de PDGF_{BB} 10 μ g/ml. Una dilución de esta disolución madre en el medio de ensayo proporcionó una disolución de PDGF_{BB} 200 ng/ml. Se añadieron partes alícuotas de esta (50 μ l) a las células tratadas con compuesto y a un conjunto de pocillos de control para dar el control del "máximo". El control del "mínimo" recibió solo medio. Las células se incubaron a 37°C con CO₂ al 7,5% durante 5 minutos. Se separó la disolución de los pocillos y las células se lisaron por la adición de 120 μ l/pocillos de tampón de RIPA que comprendía hidrócloruro de tris(hidroximetil)aminometano 60 mM (Tris-HCl), cloruro sódico 150 mM, EDTA 1 mM, Igepal CA-630 al 1% en v/v, desoxicolato sódico al 0,25%, cóctel inhibidor de fosfatasa 1 P2850 al 1% en v/v, cóctel inhibidor de fosfatasa 2 P5726 al 1% y cóctel inhibidor de proteasa P8340 al 0,5% en v/v (todos los productos químicos y cócteles de inhibición se podían obtener en Sigma-Aldrich Company Ltd.). Las placas de cultivo tisular resultante se agitaron durante 5 min a temperatura ambiente para asegurar la lisis completa y después se congelaron a -20°C hasta que fuera necesario.

Se recubrieron placas de ELISA MaxiSorp (Nunc; N° de catálogo 439454) con anticuerpo de PDGF β (R&D Systems, Abingdon, Oxfordshire, Reino Unido; N° de catálogo AF385, que comprendía anticuerpo liofilizado completado con 100 μ l de PBS hasta una concentración final de 100 μ l/ml). El anticuerpo se diluyó a 1:40 en tampón de carbonato-bicarbonato (Sigma-Aldrich; N° de catálogo C3041; una cápsula disuelta en 100 ml de agua destilada) para dar una disolución de 2,5 μ g/ml. Se añadieron partes alícuotas (100 μ l) a cada pocillo y las placas se pusieron a 4°C durante 16 horas. Los pocillos se lavaron 5 veces (1 min de inmersión cada vez) con 300 μ l por pocillo de PBST. Los pocillos se trataron con 50 μ l de BSA al 3% en PBST a temperatura ambiente durante 1 h y posteriormente se lavaron dos veces con 300 μ l por pocillo de PBST.

Las placas de cultivo tisular con el lisato celular congelado se dejaron calentar a 0°C. Se añadieron partes alícuotas (50 μ l) del lisato de células MG63 a las placas de ELISA. Cada muestra estaba por duplicado en placas por separado. Las placas de ELISA se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los pocillos se lavaron dos veces con 300 μ l por pocillos de PBST. Se hizo una dilución 1:1000 tanto del anticuerpo de PDGFR β total (Upstate Biotechnology Inc.; N° de catálogo 06-498) como del anticuerpo fosfo-PDGFR β (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, EE.UU.; N° de catálogo 3161) en BSA al 1% en PBST. Se añadieron partes alícuotas (50 μ l) de las disoluciones de anticuerpo a cada uno de los pocillos. Las placas que recibieron el anticuerpo total se marcaron como placas de "control de anticuerpo total" y las placas que recibieron el anticuerpo fosfoespecífico se marcaron como placas de "fosfo-anticuerpo". Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se lavaron dos veces con 300 μ l por pocillo de PBST. Se hizo una dilución 1:2000 de un anticuerpo secundario dirigido contra conejo conjugado con peroxidasa de rábano picante (Cell Signaling Technology; N° de catálogo 7074) en BSA al 1% en PBST. Se añadieron partes alícuotas (50 μ l) de la dilución resultante a cada pocillo y las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se lavaron 5 veces con 300 μ l por pocillo de PBST. Se preparó un sustrato quimioluminiscente de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Biotechnology Inc., Rockford ILO, EE.UU.; N° de catálogo 34080). Se añadieron partes alícuotas (50 μ l) de disolución de sustrato quimioluminiscente a cada uno de los pocillos, las placas se agitaron durante 2 minutos y se leyó la luminiscencia en un lector de placa SpectraFluor Plus (Tecan UK Ltd., Reading, Berkshire, Reino Unido). El análisis para cada uno de los compuestos se completó determinando una relación de la lectura de la placa del "fosfo-anticuerpo" respecto a la lectura de la placa del "anticuerpo total" para cada muestra de ensayo, y estas relaciones se representaron gráficamente para determinar el valor de CI₅₀ de cada compuesto de ensayo.

(c) Ensayo de proliferación de osteosarcoma MG63 in vitro

Este ensayo determinó la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la proliferación de células de osteosarcoma MG63 (ATCC CCL 1427).

Se sembraron células MG63, con $1,5 \times 10^3$ células por pocillo, en placas de ensayo tratadas para cultivo tisular transparentes de 96 pocillos (Corning Life Sciences; N° de catálogo 3595), a las que se habían añadido 60 μ l por

pocillo de medio de ensayo que comprendía DMEM sin rojo fenol, FCS tratado con carbón vegetal al 1% y glutamina 2 mM, y las células se incubaron durante la noche a 37°C con CO₂ al 7,5%.

5 Los compuestos de ensayo se solubilizaron en DMSO para proporcionar una disolución madre 10 mM. Se diluyeron partes alícuotas de disolución madre con el medio de ensayo descrito antes, y se añadieron partes alícuotas de 20 µl de cada dilución a los pocillos adecuados. Se hicieron diluciones seriadas para dar un intervalo de concentraciones. Se incubaron en cada placa pocillos de control a los que solo se había añadido DMSO. Cada placa estaba por duplicado. Se mezcló un polvo liofilizado de PDGF_{BB} con ácido clorhídrico acuoso 4 mM que contenía BSA esterilizado por filtración al 0,1% para proporcionar una disolución madre de PDGF_{BB} 10 µg/ml. Una dilución de esta disolución madre en el medio de ensayo proporcionó una disolución de PDGF_{BB} 250 ng/ml. Se añadieron partes alícuotas de la misma (20 µl) a un conjunto de pocillos de control para dar el control del "máximo". Se añadieron partes alícuotas de la misma (20 µl) a un conjunto de las placas tratadas con compuesto por duplicado y estas se designaron como las placas "estimuladas con PDGF_{BB}". El segundo conjunto de placas tratadas con compuesto por duplicado recibieron solo medio y estas se designaron como las placas "base". Los controles del "mínimo" recibieron solo medio. Las células se incubaron a 37°C con CO₂ al 7,5% durante 72 horas.

15 Se diluyó reactivo de marcaje BrdU (Roche Diagnostics Ltd., Lewes, East Sussex, Reino Unido; N° de catálogo 647 229) en un factor de 1:100 en medio DMEM que contenía FCS tratado con carbón vegetal al 1% y se añadieron partes alícuotas (10 µl) a cada pocillo para dar una concentración final de 10 µM. Las placas se incubaron a 37°C durante 2 horas. El medio se decantó. Se añadió una disolución desnaturalizante (disolución FixDenat, Roche Diagnostics Ltd.; N° de catálogo 647 229; 200 µl) a cada pocillo y las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. El líquido sobrenadante se decantó y los pocillos se lavaron con PBS (200 µl por pocillo). Se diluyó disolución de anti-BrdU-Peroxidasa (Roche Diagnostics Ltd.; N° de catálogo 647 229) en un factor de 1:100 en diluyente de anticuerpo (Roche Diagnostics Ltd., N° de catálogo 647 229) y se añadieron 100 µl de la disolución resultante a cada pocillo. Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los pocillos se lavaron con PBS (x3; 300 µl) para asegurar la eliminación del conjugado de anticuerpo no unido. Las placas se secaron con papel secante y se añadió a cada pocillo disolución de sustrato de tetrametilbencidina (Roche Diagnostics Ltd.; N° de catálogo 647 229; 100 µl). Las placas se agitaron suavemente en un agitador de placa mientras se desarrollaba el color durante un periodo de 10 a 20 minutos. Se añadió ácido sulfúrico acuoso (1 M; 50 µl) a los pocillos adecuados para parar cualquier reacción adicional y se midió la absorbancia de los pocillos a 450 nm. Se determinó la extensión de la inhibición de la proliferación celular en un intervalo de concentraciones de cada compuesto de ensayo y se obtuvo un valor de CI₅₀ de antiproliferación.

(d) Ensayo de proliferación de HUVEC in vitro

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la proliferación estimulada por factor de crecimiento de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).

35 Se aislaron HUVEC en MCDB 131 (Gibco BRL) y suero de ternero fetal (PCS) al 7,5% en v/v y se cultivaron (en los pases 2 a 8) en una mezcla de MCDB 131, FCS al 2% en v/v, heparina 3 mg/ml e hidrocortisona 1 µg/ml, en una concentración de 1000 células/pocillo en placas de 96 pocillos. Después de un mínimo de 4 horas, se administró a las células el factor de crecimiento adecuado (por ejemplo VEGF) y el compuesto de ensayo. Los cultivos se incubaron durante 4 días a 37°C y CO₂ al 7,5%. El día 4, los cultivos celulares se pulsaron con timidina tritiada 1 µCi/pocillo (Amersham producto TRA 61) y se incubaron durante 4 horas. Las células se recogieron usando un recolector de placa de 96 pocillos (Tomtek) y se ensayó la incorporación de tritio con un contador de placa Beta. La incorporación de radiactividad en las células, expresada como cuentas por minuto (cpm), se usó para medir la inhibición de la proliferación celular estimulada por factor de crecimiento por cada compuesto de ensayo.

(e) Modelo de enfermedad de tumor sólido in vivo

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de tumores sólidos.

45 Se establecieron xenoinjertos tumorales CaLu-6 en el flanco de ratones *nu/nu* Swiss atímicos, hembra, mediante inyección subcutánea de 1x10⁶ células CaLu-6/ratón en 100 µl de una disolución al 50% (v/v) de Matrigel en medio de cultivo exento de suero. Diez días después del implante celular, los ratones se alojaron en grupos de 8-10 animales que tenían volúmenes tumorales medios en el grupo comparables. Los tumores se midieron usando calibres Vernier y los volúmenes se calcularon usando la fórmula

$$50 \quad (l \times w) \times \sqrt{(l \times w) \times (\pi/6)}$$

en la que *l* es el diámetro más largo y *w* el diámetro perpendicular al más largo. Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral una vez al día durante un mínimo de 21 días, y los animales de control recibieron solo diluyente. Los tumores se midieron dos veces por semana. El nivel de inhibición del crecimiento se calculó por comparación del volumen tumoral medio del grupo de control frente al grupo de tratamiento usando la prueba T de Student y/o una prueba de suma de rangos de Mann-Whitney.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula I varían con el cambio estructural, como se esperaba, en general, la actividad que tienen los compuestos de fórmula I se puede demostrar en las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los ensayos anteriores (a), (b), (c), (d) y (e):

5 Ensayo (a): CI_{50} frente a tirosina quinasa PDGFR α en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 nM - 5 μ M; CI_{50} frente a tirosina quinasa PDGFR β en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 nM - 5 μ M; CI_{50} frente a tirosina quinasa KDR en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 nM - 5 μ M;

Ensayo (b): CI_{50} frente a fosfo-Tyr751 PDGFR β en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 nM - 1 μ M;

Ensayo (c): CI_{50} frente a la proliferación de osteosarcoma MG63 en el intervalo, por ejemplo, de 1 nM - 5 μ M;

Ensayo (d): CI_{50} frente a la proliferación de HUVEC en el intervalo, por ejemplo, de 1 nM - 5 μ M;

10 Ensayo (e): actividad de xenoinjerto en el intervalo, por ejemplo, de 1-200 mg/kg/día.

Por ejemplo, el compuesto de quinazolina descrito en el ejemplo 1 tiene actividad en el ensayo (a) con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa PDGFR α de aproximadamente 0,25 μ M, con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa PDGFR β de aproximadamente 0,06 μ M y con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa KDR de aproximadamente 1 nM; y actividad en el ensayo (b) con una CI_{50} frente a la fosfo-Tyr751 PDGFR β de aproximadamente 1 nM.

15 Por ejemplo, el compuesto de quinazolina descrito en el ejemplo 6 tiene actividad en el ensayo (a) con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa PDGFR α de aproximadamente 0,4 μ M, con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa PDGFR β de aproximadamente 0,3 μ M y con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa KDR de aproximadamente 10 nM; y actividad en el ensayo (b) con una CI_{50} frente a la fosfo-Tyr751 PDGFR β de aproximadamente 0,5 nM.

20 Por ejemplo, el compuesto de quinazolina descrito como compuesto 17 en el ejemplo 9 tiene actividad en el ensayo (a) con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa PDGFR α de aproximadamente 0,3 μ M, y con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa PDGFR β de aproximadamente 0,1 μ M; y actividad en el ensayo (b) con una CI_{50} frente a la fosfo-Tyr751 PDGFR β de aproximadamente 2 nM.

25 Por ejemplo, el compuesto de quinazolina descrito como compuesto 4 en el ejemplo 10 tiene actividad en el ensayo (a) con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa KDR de aproximadamente 10 nM; y actividad en el ensayo (b) con una CI_{50} frente a la fosfo-Tyr751 PDGFR β de aproximadamente 1 nM.

Por ejemplo, el compuesto de quinazolina descrito como compuesto 27 en el ejemplo 10 tiene actividad en el ensayo (a) con una CI_{50} frente a la tirosina quinasa KDR de aproximadamente 1 nM; y actividad en el ensayo (b) con una CI_{50} frente a la fosfo-Tyr751 PDGFR β de aproximadamente 0,1 nM.

30 No se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede, se administra con los intervalos de dosificación definidos en lo que antecede.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, de sabor y/o conservantes.

45 La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos, en general, contendrá, por ejemplo de 1 mg a 1 g de agente activo (más adecuadamente de 1 a 250 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg) combinado con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente
50 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para los propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I, variará

naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos en medicina.

5 Cuando se usa un compuesto de fórmula I para propósitos terapéuticos o profilácticos, en general se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, dada, si es necesario, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se use una vía parenteral. Por lo tanto, por ejemplo, para la administración intravenosa, en general se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Igualmente, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimido. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán de aproximadamente 10 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

10 Como se ha expuesto antes, se espera que el antagonismo de la actividad de las quinasas receptores de PDGF, en particular la inhibición de las tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β , sea beneficioso en el tratamiento de una serie de trastornos proliferativos celulares tales como el cáncer, en especial en la inhibición del crecimiento tumoral y la metástasis, y en la inhibición del progreso de la leucemia. Además, se espera que el antagonismo de la actividad del VEGF sea beneficioso en el tratamiento de una serie de enfermedades que están asociadas con la angiogénesis y/o mayor permeabilidad vascular, tales como el cáncer, en especial en la inhibición del desarrollo de tumores.

15 Los autores de la invención ahora han encontrado que los nuevos derivados de 2-fenilacetamida descritos en la presente memoria tienen una potente actividad contra los trastornos de proliferación celular. Se cree que los compuestos proporcionan un tratamiento útil de trastornos de proliferación celular, por ejemplo, para proporcionar un efecto antitumoral, mediante una contribución de la inhibición de tirosina quinasas receptores de PDGF y/o mediante una contribución de la inhibición de tirosina quinasas receptores de VEGF.

20 De acuerdo con este aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptable o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, como se ha definido en lo que antecede, para usar como un medicamento en un animal de sangre caliente como el hombre.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptable o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, como se ha definido en lo que antecede, para usar en el tratamiento (o profilaxis) de trastornos de proliferación celular o en el tratamiento (o profilaxis) de enfermedades asociadas con la angiogénesis y/o permeabilidad vascular.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptable o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, como se ha definido en lo que antecede, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento (o profilaxis) de trastornos de proliferación celular o en el tratamiento (o profilaxis) de enfermedades asociadas con la angiogénesis y/o permeabilidad vascular.

35 También se describe un método para el tratamiento (o profilaxis) de trastornos de proliferación celular en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento (o profilaxis) o para el tratamiento (o profilaxis) de enfermedades asociadas con la angiogénesis y/o permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento (o profilaxis), que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede.

40 Los trastornos de proliferación celular adecuados incluyen trastornos neoplásicos, por ejemplo, cánceres de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer bronquioalveolar), de gastrointestino (tal como tumores de colon, rectal y estómago), próstata, mama, riñón, hígado, cerebro (tal como glioblastoma), conducto biliar, óseo, cabeza y cuello, esófago, ovario, páncreas, testículo, tiroides, cuello de útero y vulva y piel (tal como dermatofibrosarcoma protruberans) y en leucemias y linfomas, tal como leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia nutrófila crónica (LNC), leucemia mieloide aguda (LMA) y mieloma múltiple.

45 Los autores de la invención también describen un método para tratar trastornos de proliferación celular (tales como enfermedades de tumores sólidos) en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede.

50 Otros trastornos de proliferación celular adecuados incluyen trastornos no malignos tales como enfermedades de los vasos sanguíneos (por ejemplo, aterosclerosis y reestenosis, por ejemplo, en el proceso de reestenosis posterior a la angioplastia por balón y revascularización quirúrgica de las arterias coronarias), enfermedades fibróticas (por

ejemplo, fibrosis de riñón, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar y displasia renal multicística), glomerulonefritis, hipertrofia prostática benigna, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino), esclerosis múltiple, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, asma alérgico, diabetes dependiente de insulina, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

- 5 Las enfermedades adecuadas asociadas con la angiogénesis y/o permeabilidad vascular incluyen, por ejemplo, la angiogénesis indeseable o patológica que se ve en la retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y hemangioma.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede, para usar en el tratamiento (o prevención) de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas receptores de PDGF (tales como tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β) y/o que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas receptores de VEGF (tales como tirosina quinasas receptores KDR y/o Flt-1) que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad de migración de las células tumorales.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento (o prevención) de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas receptores de PDGF (tales como tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β) y/o que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas receptores de VEGF (tales como tirosina quinasas receptores KDR y/o Flt-1) que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad de migración de las células tumorales. También se describe un método para el tratamiento (o prevención) de un animal de sangre caliente que tiene tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas receptores de PDGF (tales como tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β) y/o que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas receptores de VEGF (tales como tirosina quinasas receptores KDR y/o Flt-1) que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad de migración de las células tumorales, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede, para usar para proporcionar un efecto inhibidor de enzimas receptores de PDGF (tal como un efecto inhibidor de tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β) y/o efecto inhibidor de tirosina quinasas receptores de VEGF (tal como efecto inhibidor de tirosina quinasas receptores KDR y/o Flt-1).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede, en la fabricación de un medicamento para usar para proporcionar un efecto inhibidor de enzimas receptores de PDGF (tal como un efecto inhibidor de tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β) y/o efecto inhibidor de tirosina quinasas receptores de VEGF (tal como un efecto inhibidor de tirosina quinasas receptores KDR y/o Flt-1).

Los autores de la invención también describen un método para inhibir una enzima receptor de PDGF (tal como las tirosina quinasas receptores de PDGF α y/o PDGF β) y/o inhibir una tirosina quinasa receptor de VEGF (tal como la tirosina quinasa receptor KDR y/o Flt-1), que comprende administrar una cantidad eficaz de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo, farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede.

El tratamiento anticancerígeno definido en lo que antecede se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además del derivado de quinazolina de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, usados en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromataasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de quinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il}-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento: por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos de factores de crecimiento y anticuerpos de receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo dirigido contra erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo dirigido contra erbB1 cetuximab [C225]); dichos inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasas, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia de EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolín-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolín-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolín-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib), inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de la señalización celular a través de las quinasas MEK, AKT y/o PI3K;

(v) otros agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo dirigido contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasas receptores de VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolína (ZD6474; ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolína (AZD2171; ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO01/60814), y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina)];

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a las dianas listadas antes, tales como ISIS 2503, una terapia antisentido con oligonucleótidos anti-ras;

(viii) procedimientos de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, procedimientos para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, procedimientos GDEPT (terapia de profármaco, de enzima dirigida a gen) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y procedimientos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia de genes de resistencia a múltiples fármacos; y

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

Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación usan los compuestos de esta invención en los intervalos de dosificación descritos en lo que antecede y los otros agentes farmacéuticamente activos en su intervalo de dosificación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolína de fórmula I como se define en lo que antecede, y un agente antitumoral adicional como se define en lo que antecede para el tratamiento conjunto del cáncer.

La base para otro aspecto de la invención surge de la descripción en la solicitud de patente internacional WO 01/74360, de que inhibidores de tirosina quinasas receptores de VEGF, con la condición de que tengan propiedades farmacocinéticas adecuadas que proporcionen biodisponibilidad razonable, conducen a un aumento sostenido de la presión arterial cuando se administran a animales de sangre caliente, en particular cuando se administran de forma

crónica. En general, los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora contra tirosina quinasas receptores de VEGF tales como la tirosina quinasa KDR. Por consiguiente, se espera que, en general, los compuestos de la presente invención produzcan un aumento sostenido de la presión sanguínea cuando se administren a un animal de sangre caliente como el hombre. Con el fin de atenuar dicho efecto de hipertensión, el tratamiento anticancerígeno definido en lo que antecede puede implicar la administración, además del derivado de quinazolina de la invención, de un agente antihipertensivo convencional. Dicho agente antihipertensivo puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antihipertensivos:

(i) bloqueadores de canales de calcio tales como amlodipina, diltiazem y felodipina;

(ii) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) tales como captopril, enalapril, lisinopril y quinapril;

(iii) antagonistas del receptor de angiotensina-II (antagonistas de A-II), tales como candesartán, losartán y valsartán;

(iv) β -bloqueadores tales como atenolol, metoprolol y timolol;

(v) α -bloqueadores tales como doxazosina, prazosina y tamsulosina;

(vi) "vasodilatadores", que incluyen vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos, tales como cinarizina, fenoxedilo, pentifilina y dipiridamol; y

(vii) "diuréticos", que incluyen derivados de benzotiadiazina, organomercúricos diuréticos, purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados de sulfonamida diuréticos y uracilos diuréticos, por ejemplo amiloride, bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, clopamida y furosemida.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico para usar en el tratamiento del cáncer, que comprende un derivado de quinazolina de fórmula I, como se ha definido en lo que antecede y un agente antihipertensivo como se define en lo que antecede.

Aunque los compuestos de fórmula I son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para usar en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también son útiles cuando sean necesarios para inhibir los efectos de enzimas tirosina quinasas receptores de PDGF. Por lo tanto, son útiles como referencias farmacológicas para usar en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes ejemplos, en los que, en general:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón salvo que se indique otra cosa;

(ii) en general, el curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alta presión analítica (HPLC); los tiempos de reacción que se dan no son necesariamente el mínimo posible;

(iii) cuando era necesario, las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se llevaron a cabo procedimientos de tratamiento después de separar los sólidos residuales por filtración, se llevaron a cabo evaporaciones por evaporación en rotavapor a vacío;

(iv) los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente el máximo posible, y, si era necesario, las reacciones se repitieron si era necesaria una mayor cantidad del producto de reacción;

(v) en general, las estructuras de los productos finales de fórmula I se confirmaron por resonancia magnética nuclear (RMN) y/o técnicas de espectros de masas; los datos espectrales de masas por electropulverización se obtuvieron usando un espectrómetro de LC/masas Waters ZMD o Waters ZQ con adquisición de datos de iones tanto positivos como negativos, en general, solo se dan los iones relacionados con la estructura original; los valores de desplazamiento químico de RMN de protón se midieron en la escala delta usando un espectrómetro Bruker Spectrospin DPX300 trabajando a una fuerza de campo de 300 MHz; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; an., ancho;

(vi) salvo que se exponga otra cosa, los compuestos que contienen un átomo de carbono y/o azufre asimétrico no se resolvieron;

(vii) los compuestos intermedios no se purificaron necesariamente del todo, si no que sus estructuras y purezas se evaluaron por TLC, HPLC analítico, infrarrojo (IR) y/o análisis de RMN;

(viii) salvo que se exponga otra cosa, la cromatografía en columna (por el procedimiento ultrarrápido) y la cromatografía líquida de presión media (MPLC) se llevaron a cabo en sílice Kieselgel de Merck de Merck (Art. 9385);

(ix) la HPLC preparativa se llevó a cabo en sílice de fase inversa C18, por ejemplo, en una columna de fase inversa preparativa "Xterra" (sílice de 5 micrómetros, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas polares

decrecientes como eluyente, por ejemplo, mezclas polares decrecientes de una disolución de ácido acético acuoso al 1% o de hidróxido amónico acuoso al 1% ($d = 0,88$) y acetonitrilo;

(x) cuando se obtuvieron algunos compuestos en forma de sal de adición de ácido, por ejemplo, una sal de monohidrocloruro o una sal de dihidrocloruro, la estequiometría de la sal se basó en el número y la naturaleza de los grupos básicos en el compuesto; en general, no se obtuvieron los datos de análisis elemental para determinar la estequiometría exacta de la sal;

(xi) se han usado las siguientes abreviaturas:

DMSO dimetilsulfóxido

DMF *N,N*-dimetilformamida

10 DMA *N,N*-dimetilacetamida

THF tetrahidrofurano

Ejemplo 1

N-(3-metoxifenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida

15 Se añadieron diisopropiletilamina (0,073 ml) y hexafluorofosfato(V) de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,16 g) sucesivamente a una mezcla agitada de ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético (0,12 g), 3-metoxianilina (0,047 ml) y DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y el precipitado se recuperó por filtración y se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de cloruro de metileno y metanol 19:1 como eluyente. Así se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (0,122 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,69 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,63 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.

El ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

25 Una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (solicitud de patente europea n° 0566226, ejemplo 1 de la misma; 1 g), ácido 2-(4-hidroxifenil)acético (0,713 g), carbonato potásico (1,85 g) y DMF (10 ml) se agitó y se calentó a 90°C en atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico. El sólido precipitado se recuperó por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió en agua y la disolución se acidificó a pH 3,5 por adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N. El precipitado resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío. Se obtuvo así el material de partida requerido (1,4 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,63 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 341.

Ejemplo 2

N-(3-dimetilaminometilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida

35 Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, el ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético se hizo reaccionar con 3-dimetilaminometilanilina para dar el compuesto del título con 86% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,14 (s, 3H), 3,35(s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,19 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 473.

La 3-dimetilaminometilanilina usada como material de partida se preparó como sigue:

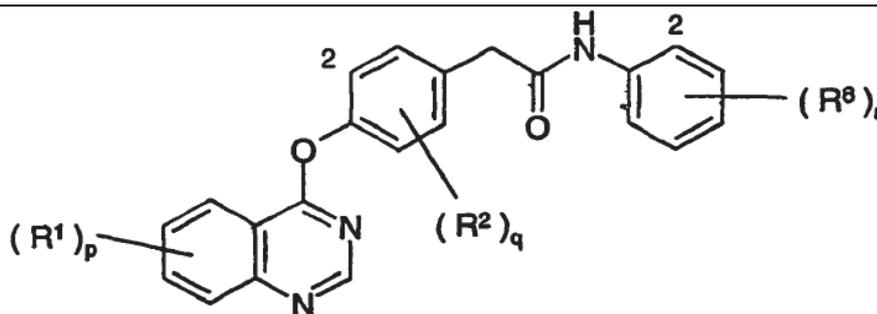
40 Se añadió gota a gota trietilamina (3,64 g) a una mezcla de bromuro de 3-nitrobencilo (2,6 g), hidrocloreuro de dimetilamina (1,96 g) y cloruro de metileno (26 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvo así la *N,N*-dimetil-*N*-(3-nitrobencil)amina (1,6 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,18 (s, 6H), 3,34 (s, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,12 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 181.

45 Se lavó níquel Raney (0,8 g) dos veces con etanol y se añadió a una disolución de *N,N*-dimetil-*N*-(3-nitrobencil)amina (1,6 g) en una mezcla de metanol (10 ml) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó a 1,8 atm de presión hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de disolventes de una mezcla de cloruro de metileno y metanol de 19:1 a 9:1 seguido de una mezcla de cloruro de metileno y una disolución de amoniaco en metanol 7 M de 9:1 a 18:3 como eluyente. Se obtuvo así la 3-dimetilaminometilanilina (0,85 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,11 (s, 6H), 3,2 (s, 2H), 4,96 (s an., 2H), 6,41 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,92 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 151.

Ejemplo 3

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-fenilacético adecuado con la anilina adecuada para dar los compuestos descritos en la Tabla I. Salvo que se exponga otra cosa, cada producto de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Salvo que se exponga lo contrario, todas las anilinas eran un material disponible en el comercio.

Tabla I



Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ³) _r
[1]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-hidroximetilo
[2]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-hidroximetilo
[3]	6,7-dimetoxi	H	3-hidroximetil-4-metoxi
[4]	6,7-dimetoxi	H	3-(N-ciclopropil-N-metilaminometil)-5-metilo
[5]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	3-(N-ciclopropil-N-metilaminometil)-5-metilo

Notas: Los productos dieron los datos característicos mostrados a continuación.

10 [1] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,7 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 5,44 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,36 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 480 y 482.

4-Cloro-3-hidroximetilanilina como se describe en *Liebig's Annalen der Chemie*, 1986, 438.

15 [2] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,43 (d, 2H), 5,23 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 464.

La 6-fluoro-3-hidroximetilanilina usada como material de partida se preparó como sigue:

20 Una mezcla de alcohol 4-fluoro-3-nitrobencílico (0,5 g), catalizador de platino sobre carbón al 10% (0,1 g) y acetato de etilo (25 ml) se agitó a 1,8 atm de presión de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo 2:1 como eluyente. Se obtuvo así la 6-fluoro-3-hidroximetilanilina RMN ¹H: (DMSO_d₆) 4,41 (d, 2H), 5,19 (m, 3H), 6,42 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,95 (m, 1H).

[3] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,65 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 5,05 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.

25 La 3-hidroximetil-4-metoxianilina usada como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de 2-metoxi-5-nitrobenzaldehído (3 g), óxido de platino (0,3 g) y metanol (150 ml) se agitó a 2 atm de presión de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así la 3-hidroximetil-4-metoxianilina en forma de un sólido (2,08 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,63 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 4,56 (s an., 2H), 4,82 (t, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,67 (m, 1H).

30 [4] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,32-0,37 (m, 2H), 0,43-0,49 (m, 2H), 1,7-1,76 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,4 (s an., 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 513.

La 3-(N-ciclopropil-N-metilaminometil)-5-metil-anilina usada como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de 1,3-dimetil-5-nitrobenzoceno (15,15 g), N-bromosuccinimida (2 g), peróxido de benzoilo (0,484 g) y

tetracloruro de carbono (250 ml) se agitó y se calentó a reflujo. Se añadieron en porciones, porciones adicionales de *N*-bromosuccinimida (en total 21 g) durante 4 h a la mezcla de reacción calentada. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter de petróleo (p.e. 60-80°C). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar un aceite (25 g) que por análisis de RMN se mostró que era una mezcla de bromuro de 3-metil-5-nitrobencilo (76%), material de partida sin reaccionar (~ 19%) y bromuro de 3-bromometil-5-nitrobencilo (~ 15%). Esta mezcla se usó en la siguiente etapa.

Una porción (15 g) del aceite así obtenido se disolvió en cloruro de metileno (15 ml) y se añadió lentamente a una mezcla agitada de ciclopropilamina (15,3 ml) y etanol (15 ml) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía por debajo de 4°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y éter dietílico como eluyente. Se obtuvo así la *N*-ciclopropil-*N*-(3-metil-5-nitrobencil)amina (5,45 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,25 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,88 (s an., 1H), 3,8 (s, 3H), 7,6 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,78 g) a una mezcla agitada de *N*-ciclopropil-*N*-(3-metil-5-nitrobencil)amina (1,44 g), formaldehído (disolución acuosa al 37%, 0,81 ml), ácido acético (0,48 ml), cloruro de metileno (20 ml) y metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y éter dietílico como eluyente. Se obtuvo así la *N*-ciclopropil-*N*-metil-*N*-(3-metil-5-nitrobencil)amina (1,32 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,35 (m, 2H), 0,46 (m, 2H), 1,77 (m, 1M), 2,17 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,95 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 221.

Una mezcla del material así obtenido, óxido de platino (0,1 g), metanol (5 ml) y acetato de etilo (20 ml) se agitó a 1,8 atm de presión de hidrógeno durante 2,5 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de disolventes de cloruro de metileno, acetato de etilo y amoniaco en metanol 3 M de 5:5:0 a 5:5:1 como eluyente. Se obtuvo así la 3-(*N*-ciclopropil-*N*-metilaminometil)-5-metilaminilina (1,04 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,32 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,26 (s, 1H).

[5] Se usó el tetrafluoroborato de 2-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio en lugar del hexafluorofosfato(V) de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,35 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 543.

Ejemplo 4

***N*-(4-cloro-3-isopropilaminometilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida**

Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (0,072 g) a una mezcla agitada de *N*-(4-cloro-3-formilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida (0,08 g), isopropilamina (0,021 g), ortoformiato de trimetilo (0,2 ml), metanol (0,2 ml) y cloruro de metileno (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 20 mm de diámetro, 100 mm de longitud) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título en forma de un sólido (0,031 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,03 (d, 6H), 1,88 (s an., 1H), 2,71-2,8 (m, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,72 (s an., 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 521 y 523.

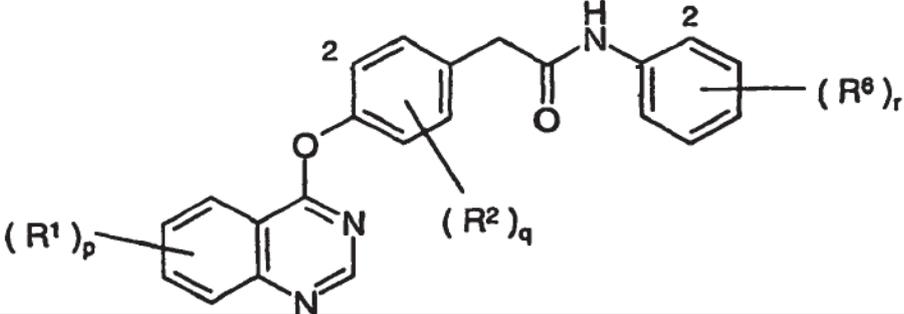
La *N*-(4-cloro-3-formilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Se añadieron *N*-óxido de *N*-Metilmorfolina (0,674 g) y tetraóxido de rutenio de tetra-*n*-propilamonio (0,15 g) sucesivamente a una mezcla agitada de *N*-(4-cloro-3-hidroxiacetilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida (2,3 g), tamices moleculares de 4Å (1,5 g), cloruro de metileno (30 ml) y acetonitrilo (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 12 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de cloruro de metileno y metanol 19:1 como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido en forma de un sólido (1,45 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,73 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 5

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4, se hizo reaccionar la *N*-(3-formilfenil)-2-fenilacetamida adecuada con la amina o heterociclo adecuado para dar los compuestos descritos en la Tabla II. Salvo que se exponga otra cosa, todas las aminas o heterociclos requeridos como material de partida están disponibles en el comercio.

Tabla II



Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ⁶) _r
[1]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-etilaminometilo
[2]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-(<i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilaminometilo)
[3]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-(2-metilprop-2-en-1-ilaminometilo)
[4]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-cicloprop-1-ilmetilaminometilo
[5]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-(2-hidroxi-propilaminometilo)
[6]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-(2-hidroxi-1-metiletilaminometilo)
[7]	6,7-dimetoxi	H	3-azetidin-1-ilmetil-4-cloro
[8]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-[(2 <i>S</i>)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetilo]
[9]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-[(2 <i>R</i>)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetilo]
[10]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-[(<i>N</i> -metilpirrol-2-il)metilaminometilo]
[11]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-furfurilaminometilo
[12]	6,7-dimetoxi	H	4-cloro-3-pirid-3-ilmetilaminometilo
[13]	6,7-dimetoxi	H	3-etilaminometil-6-fluoro
[14]	6,7-dimetoxi	H	3-(<i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilaminometil)-6-fluoro
[15]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-isopropilaminometilo
[16]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-(2-metilprop-2-en-1-ilaminometilo)
[17]	6,7-dimetoxi	H	3-cicloprop-1-ilmetilaminometil-6-fluoro
[18]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-(2-hidroxi-propilaminometilo)
[19]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-(2-hidroxi-1-metiletilaminometilo)
[20]	6,7-dimetoxi	H	3-azetidin-1-ilmetil-6-fluoro
[21]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-[(2 <i>R</i>)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetilo]
[22]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-[(<i>N</i> -metilpirrol-2-il)metilaminometilo]
[23]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-furfurilaminometilo
[24]	6,7-dimetoxi	H	6-fluoro-3-pirid-3-ilmetilaminometilo
[25]	6,7-dimetoxi	H	3-etilaminometil-4-metoxi
[26]	6,7-dimetoxi	H	3-(<i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilaminometil)-4-metoxi
[27]	6,7-dimetoxi	H	3-isopropilaminometil-4-metoxi
[28]	6,7-dimetoxi	H	4-metoxi-3-(2-metilprop-2-en-1-ilaminometilo)
[29]	6,7-dimetoxi	H	3-cicloprop-1-ilmetilaminometil-4-metoxi
[30]	6,7-dimetoxi	H	3-(2-hidroxi-propilaminometil)-4-metoxi
[31]	6,7-dimetoxi	H	3-(2-hidroxi-1-metiletilaminometil)-4-metoxi
[32]	6,7-dimetoxi	H	3-azetidin-1-ilmetil-4-metoxi
[33]	6,7-dimetoxi	H	3-[(2 <i>R</i>)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil]-4-metoxi
[34]	6,7-dimetoxi	H	4-metoxi-3-[(<i>N</i> -metilpirrol-2-il)metilaminometilo]
[35]	6,7-dimetoxi	H	3-furfurilaminometil-4-metoxi
[36]	6,7-dimetoxi	H	4-metoxi-3-pirid-3-ilmetilaminometilo
[37]	6,7-dimetoxi	3-metoxi	3-dimetilaminometilo
[38]	7-metoxi-6-metoxi	3-metoxi	3-dimetilaminometilo

Notas: Los productos dieron los datos característicos mostrados a continuación.

[1] Espectro de masas: M+H⁺ 507 y 509.

5 [2] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,05 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,1 (s an., 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,34 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 521 y 523.

[3] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,72 (s, 3H), 2,25 (s an., 1H), 3,11 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,82 (s an., 1H), 4,91 (s an., 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 533 y 535.

- [4] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,09-0,14 (m, 2H), 0,38-0,44 (m, 2H), 0,89-0,97 (m, 1H), 2,42 (d, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 533 y 535.
- 5 [5] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,06 (d, 3H), 2,07 (s an., 1H), 2,43-2,47 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,5 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 537 y 539.
- [6] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,97 (d, 3H), 2,02 (s an., 1H), 2,6-2,68 (m, 1H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,7-3,82 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,56 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 537 y 539.
- 10 [7] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,99-2,06 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 519 y 521.
- 15 [8] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,51-1,72 (m, 3H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,06 (d, 1H), 4,43 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 563 y 565.
- 20 [9] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,52-1,72 (m, 3H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,6-2,68 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,07 (d, 1H), 4,42 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 563 y 565.
- [10] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,15 (s an., 1H), 3,59 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,87 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 572 y 574.
- 25 [11] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,7 (s, 2H), 3,7-3,74 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,29 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,35 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 559 y 561.
- [12] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,75 (s an., 1H), 3,7 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,36 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 570 y 572.
- 30 [13] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,01 (t, 3H), 2,05 (s an., 1H), 2,47-2,51 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 491.
- La *N*-(6-fluoro-3-formilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:
- 35 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte del ejemplo 4 que se refiere a la preparación de materiales de partida, la *N*-(6-fluoro-3-hidroximetilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida (ejemplo 3(2) anterior) se oxidó para dar el material de partida requerido con 64% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,73 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 10,6 (s, 1H).
- 40 [14] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,0 (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,34 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,97 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 505.
- 45 [15] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,98 (d, 6H), 1,86 (s an., 1H), 2,62-2,73 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,95 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 505.
- [16] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,68 (s, 3H), 2,25 (s an., 1H), 3,01 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 517.
- 50 [17] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,04-0,1 (m, 2H), 0,35-0,41 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 2,05 (s an., 1H), 2,33 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,95 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 517.
- [18] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,01 (d, 3H), 2,13 (s an., 1H), 2,38 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,45 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s,

ES 2 378 772 T3

- 1H), 7,83 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 521.
- [19] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,92 (d, 3H), 1,94 (s an., 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 3,22-3,3 (m, 2H), 3,62 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,51 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 521.
- 5 [20] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,91-2,0 (m, 2H), 3,05-3,11 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,01 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44(d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 503.
- 10 [21] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,5-1,65 (m, 3H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,09-2,15 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,73-2,8 (m, 1H), 3,22-3,3 (m, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,42 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 547.
- [22] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,26 (s an., 1H), 3,55 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,83-5,88 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,97 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 556.
- 15 [23] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,62 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,24 (d, 1H), 6,38 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,97 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 543.
- [24] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,63 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 554.
- 20 [25] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,01 (t, 3H), 1,93 (s an., 1H), 2,52 (d, 1H), 2,55 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,49 (d,1H), 7,54 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 503.
- 25 La *N*-(3-formil-4-metoxifenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:
- Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte del ejemplo 4 que se refiere a la preparación de los materiales de partida, la *N*-(3-hidroximetil-4-metoxifenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida (ejemplo 3(3) anterior) se oxidó para dar el material de partida requerido con 78% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,68 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.
- 30 [26] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,01 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,41 (d,1H), 3,4 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,9 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,06 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 517.
- 35 [27] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,0 (d, 6H), 1,66 (s an., 1H), 2,66-2,76 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 517.
- [28] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,7 (s, 3H), 1,97 (s an., 1H), 3,07 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,8 (s an., 1H), 4,89 (s an., 1H), 6,89 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 529.
- 40 [29] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,06-0,12 (m, 2H), 0,36-0,44 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 1H), 1,82 (s an., 1H), 2,38 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 529.
- [30] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,04 (d, 3H), 1,86 (s an., 1H), 2,39-2,45 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,46 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 533.
- 45 [31] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,94 (d, 3H), 1,9 (s an., 1H), 2,57-2,64 (s, 1H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,26-3,33 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,69 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,52 (t,1H), 6,89 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 533.
- 50 [32] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,94-2,03 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 515.

[33] RMN^1H : (DMSO-d_6) 1,5-1,69 (m, 3H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,1-2,18 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,91 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,31 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 559.

5 [34] RMN^1H : (DMSO-d_6) 1,99 (s an., 1H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s an., 4H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,86 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 568.

10 [35] RMN^1H : (DMSO-d_6) 2,26 (s an., 1H), 3,62 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,26 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,53-7,57 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 10,06 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 555.

[36] RMN^1H : (DMSO-d_6) 3,62 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,9 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,54-7,57 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,07 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 566.

15 [37] RMN^1H : (CDCl_3) 2,28 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,08 (s, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (s an., 1H), 8,64 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 503.

La *N*-(3-formilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

20 Una mezcla de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (5,57 g), bromuro de bencilo (3,98 ml), yoduro de potasio (8,22 g), carbonato potásico (6,83 g) y DMA (20 ml) se agitó y se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de éter dietílico y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el 4-benciloxi-2-metoxibenzaldehído (8,05 g); RMN^1H : (CDCl_3) 3,88 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,81 (d, 1H).

25 Se añadió en porciones una disolución de isocianuro de 4-toluenosulfonilo (3,33 g) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) a una disolución agitada de *tert*-butóxido potásico (3,79 g) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) que se había enfriado a -78°C. Se añadió una disolución de 4-benciloxi 2-metoxibenzaldehído (3,9 g) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió metanol (85 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el 2-(4-benciloxi-2-metoxifenil)acetamida (3,46 g); RMN^1H : (CDCl_3) 3,6 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,54 (m, 2H), 7,21-7,44 (m, 6H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 254.

35 Una mezcla del material así obtenido, una disolución acuosa de hidróxido sódico 6 N (40 ml), THF (40 ml) y metanol (40 ml) se agitó y se calentó a 85°C durante 24 h. La mezcla se concentró por evaporación. La mezcla acuosa residual se acidificó a pH 2 por adición de ácido clorhídrico acuoso 6 N y se extrajo con cloruro de metileno. La disolución orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así el ácido 2-(4-benciloxi-2-metoxifenil)acético (2,36 g); RMN^1H : (CDCl_3) 3,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,53 (m, 2H), 7,0,8 (d, 1H), 7,31-7,44 (m, 5H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 272.

40 Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-(4-benciloxi-2-metoxifenil)acético con 3-(1,1-dimetoximetil)anilina para dar la *N*-[3-(1,1-dimetoximetil)fenil]-2-(4-benciloxi-2-metoxifenil)acetamida con 51% de rendimiento. El compuesto se obtuvo como una mezcla del dimetoxiacetal y el correspondiente aldehído.

45 La mezcla de los compuestos así obtenida, catalizador de platino sobre carbón al 10%, etanol (2 ml) y acetato de etilo (30 ml) se agitó a 3 atm de presión de hidrógeno durante 5 h, para dar la *N*-[3-(1,1-dimetoximetil)fenil]-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida. Este compuesto también se obtuvo como una mezcla del dimetoxiacetal y el correspondiente aldehído.

50 La mezcla de compuestos así obtenida se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadieron sucesivamente una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 2% (10 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así la *N*-(3-formilfenil)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida (0,44 g, 67%); RMN^1H : (CDCl_3) 3,66 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,44 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,75 (s an., 1H), 7,83 (m, 2H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 286.

55 Una mezcla del compuesto así obtenido se hizo reaccionar con 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 en lo sucesivo. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así la *N*-(3-formilfenil)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acetamida con 67% de

rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 3,78 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,08 (m, 6H), 6,92 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,65 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.

5 [38] RMN ¹H: (CDCl₃) 1,59 (t, 3H), 2,22 (s, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (s an., 1H), 8,63 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 517.

La *N*-(3-formilfenil)-2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

10 Una mezcla de *N*-(3-formilfenil)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida se hizo reaccionar con 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 en lo sucesivo. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así la *N*-(3-formilfenil)-2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acetamida con 79% de rendimiento; Espectro de masas: M+H⁺ 488.

Ejemplo 6

***N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida**

15 Se añadieron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,101 g) y *N*-óxido de 2-hidroxi-2-piridina (0,059 g) sucesivamente a una mezcla agitada de ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético (0,15 g), 2-amino-5-dimetilaminopiridina (0,073 g), diisopropiletilamina (0,092 ml) y DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se transfirió a una columna de HPLC preparativa de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) que se eluyó con mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0,148 g); RMN ¹H: (DMSO-d₆) 2,88 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.

La 2-amino-5-dimetilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

25 Se añadió una disolución acuosa de dimetilamina (al 40%, 11,3 ml) a una suspensión agitada de 5-bromo-2-nitropiridina (6,1 g) en etanol (60 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se aisló, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvo así la 5-dimetilamino-2-nitropiridina (4 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 3,16 (s, 6H), 6,98 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,17 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 168.

30 Una mezcla del material así obtenido, catalizador de óxido de platino (0,27 g), etanol (60 ml) y acetato de etilo (60 ml) se agitó a 5 atm de presión de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así la 2-amino-5-dimetilaminopiridina (3 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 2,83 (s, 6H), 4,08 (s an., 2H), 6,49 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,67 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 138.

Ejemplo 7

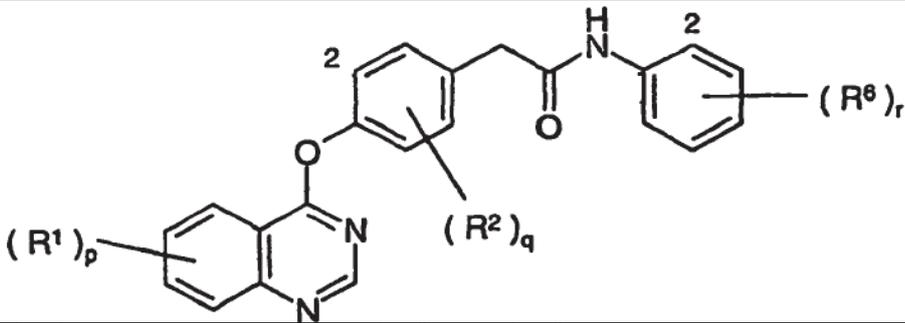
***N*-(3-metilpirazol-5-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida**

40 Se añadieron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,113 g) y *N*-óxido de 2-hidroxi-2-piridina (0,065 g) sucesivamente a una mezcla agitada de ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético (0,1 g), 5-amino-3-metilpirazol (0,058 g), diisopropiletilamina (0,051 ml) y DMA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se transfirió a una columna de HPLC preparativa de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) que se eluyó con mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0,064 g); RMN ¹H: (DMSO-d₆) 2,18 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,53 (s an., 1H), 11,99 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 420.

Ejemplo 8

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-fenilacético adecuado con la anilina adecuada para dar los compuestos descritos en la tabla III. Salvo que se exponga otra cosa, todas las anilinas, heterociclaminas o heteroarilaminas eran materiales disponibles en el comercio.

Tabla III



Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ⁶) _r
[1]	7-etoxi-6-metoxi	H	3-metoxi
[2]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	3-metoxi
[3]	6,7-dimetoxi	H	2,4-dimetoxi
[4]	7-etoxi-6-metoxi	H	3-hidroximetilo
[5]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	3-hidroximetilo
[6]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	3-hidroximetilo
[7]	6,7-dimetoxi	H	4-oxazol-5-ilo

Notas

5 [1] Se usó DMA como disolvente. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (CDCl₃) 1,59 (t, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,31 (q, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,19 (s an., 1H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (s an., 1H), 7,3 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460. El ácido 2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

10 Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,673 ml) a una mezcla agitada de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (solicitud de patente internacional WO 03/064413, ejemplo 4 de la misma; 0,6 g), etanol (0,182 ml), trifenilfosfina (1,12 g) y cloruro de metileno (12 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de disolventes de una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo de 17:3 a 4:1 como eluyente. Se obtuvo así la 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina en forma de un sólido (0,391 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 1,58 (t, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

15 Una mezcla de 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina en forma de sólido (5 g), ácido 2-(4-hidroxifenil)acético (3,34 g), carbonato potásico (8,7 g) y DMF (40 ml) se agitó y se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. El sólido se separó por filtración y se disolvió en agua. La disolución acuosa se acidificó a pH 3 por adición de ácido clorhídrico acuoso 6 N y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó sucesivamente con agua, acetato de etilo y éter dietílico y se secó. Se obtuvo así el ácido 2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético (6,8 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,43 (t, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 355.

25 [2] Se usó DMA como disolvente. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,35 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,29-4,36 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.

El ácido 2-[4-[7-(2-metoxietoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

30 Usando procedimiento análogos a los descritos en la parte de la Nota [1] anterior que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina con 2-metoxietanol para dar la 4-cloro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolina con 100% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 3,49 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 269; que a su vez se hizo reaccionar con ácido 2-(4-hidroxifenil)acético para dar el material de partida requerido con 99% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,35 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,33 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 385.

35 [3] Se usó DMA como disolvente. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,71-3,76 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,47 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,23 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 476.

[4] Se usó DMA como disolvente. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 4,47 (d, 2H), 5,19 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (s an., 1H), 8,52 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.

5 [5] Se usó DMA como disolvente. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN^1H : (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 4,47 (d, 2H), 5,2 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.

10 [6] Se usó DMA como disolvente. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN^1H : (DMSO_{d6}) 3,69 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,46 (d, 2H), 4,98 (t, 1H), 5,19 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 474.

El ácido 2-{4-[7-(2-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

15 Se añadió en porciones azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (16,42 g) a una mezcla agitada de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (10 g), 2-(2-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)tetrahidropirano (7,72 ml), trifenilfosfina (18,71 g) y cloruro de metileno (500 ml) que se enfrió a 5°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico. El óxido de trifenilfosfina precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así la 4-cloro-6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolina (10 g).

20 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [1] anterior que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolina con ácido 2-(4-hidroxifenil)acético para dar el ácido 2-{4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético con 74% de rendimiento; RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,5 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,6 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,7 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 455.

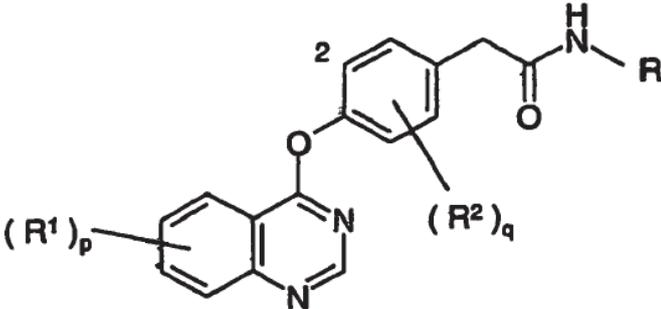
30 Una mezcla del material de partida así obtenido (9 g), ácido acético glacial (86 ml), agua (50 ml) y THF (14 ml), se agitó y se calentó a 45°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (850 ml) y la mezcla se basificó a pH 3,5 por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó a 40°C a vacío. Se obtuvo así el ácido 2-{4-[7-(2-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético (5,8 g) que se usó sin purificación adicional; Espectro de masas: M+H⁺ 371.

[7] Se usó DMA como disolvente. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN^1H : (DMSO_{d6}) 3,73 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 483.

35 Ejemplo 9

40 Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-fenilacético adecuado con la anilina, heterocicilamina o heteroarilamina adecuadas para dar los compuestos descritos en la tabla IV. Para los compuestos [1] a [23], [26] a [28], [31] a [33], [35] a [55] y [57] a [81] a continuación, se usó DMA en lugar de DMF como disolvente de reacción. Salvo que se exponga lo contrario, todas las anilinas, heterocicilaminas y heteroarilaminas eran un material disponible en el comercio.

Tabla IV



Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	R
[1]	7-etoxi-6-metoxi	H	2,3-metilendioxfenilo
[2]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	2,3-metilendioxfenilo
[3]	7-etoxi-6-metoxi	H	3,4-metilendioxfenilo

[4]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	3,4-metilendioxfenilo
[5]	7-etoxi-6-metoxi	H	2,3-etilendioxfenilo
[6]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	2,3-etilendioxfenilo
[7]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	2,3-etilendioxfenilo
[8]	7-etoxi-6-metoxi	H	3,4-etilendioxfenilo
[9]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	3,4-etilendioxfenilo
[10]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo
[11]	6,7-dimetoxi	H	2-oxoindolin-5-ilo
[12]	6,7-dimetoxi	H	2-oxoindolin-6-ilo
[13]	6,7-dimetoxi	H	1,3-dioxoisindolin-5-ilo
[14]	6,7-dimetoxi	H	2-metil-1,3-dioxoisindolin-5-ilo
[15]	6,7-dimetoxi	H	2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-5-ilo
[16]	6,7-dimetoxi	H	2-tiazolilo
[17]	6,7-dimetoxi	H	4-metiltiazol-2-ilo
[18]	6,7-dimetoxi	H	S-metiltiazol-2-ilo
[19]	7-etoxi-6-metoxi	H	4-metiltiazol-2-ilo
[20]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-metiltiazol-2-ilo
[21]	7-etoxi-6-metoxi	H	5-metiltiazol-2-ilo
[22]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-metiltiazol-2-ilo
[23]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	5-metiltiazol-2-ilo
[24]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	5-metiltiazol-2-ilo
[25]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	2-fluoro	5-metiltiazol-2-ilo
[26]	6,7-dimetoxi	H	4,5-dimetiltiazol-2-ilo
[27]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-cianotiazol-2-ilo
[28]	6,7-dimetoxi	H	5-acetil-4-metiltiazol-2-ilo
[29]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	5-cianotiazol-2-ilo
[30]	6-metoxi-7-(2-idroxi-2-oxi)	2-fluoro	5-cianotiazol-2-ilo
[31]	6,7-dimetoxi	H	5-metilisoxazol-3-ilo
[32]	7-etoxi-6-metoxi	H	5-metilisoxazol-3-ilo
[33]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-metilisoxazol-3-ilo
[34]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	4,5-dimetilimidazol-2-ilo
[35]	7-etoxi-6-metoxi	H	3-metilpirazol-5-ilo
[36]	6,7-dimetoxi	H	3-isopropilpirazol-5-ilo
[37]	6,7-dimetoxi	H	3-etilpirazol-5-ilo
[38]	6,7-dimetoxi	H	3-terc-butilpirazol-5-ilo
[39]	6,7-dimetoxi	H	3-ciclopropilpirazol-5-ilo
[40]	6,7-dimetoxi	H	1-etilpirazol-5-ilo
[41]	6,7-dimetoxi	H	1-etilpirazol-3-ilo
[42]	6,7-dimetoxi	H	1,5-dimetilpirazol-3-ilo
[43]	6,7-dimetoxi	H	3-ciclopropil-1-metilpirazol-5-ilo
[44]	6,7-dimetoxi	H	3-(2-furil)pirazol-5-ilo
[45]	6-metoxi-7-(2-idroxi-2-oxi)	2-fluoro	3-etilpirazol-5-ilo
[46]	6,7-dimetoxi	H	1-metilpirazol-4-ilo
[47]	6,7-dimetoxi	H	1-etilpirazol-4-ilo
[48]	6,7-dimetoxi	H	1-isopropilpirazol-4-ilo
[49]	7-etoxi-6-metoxi	H	1-isopropilpirazol-4-ilo
[50]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	1-isopropilpirazol-4-ilo
[51]	6,7-dimetoxi	H	5-indolilo
[52]	7-etoxi-6-metoxi	H	5-indolilo
[53]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-indolilo
[54]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	1-metilindol-5-ilo
[55]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	1-metilindol-5-ilo
[56]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	1-metilindol-5-ilo
[57]	6,7-dimetoxi	H	6-indazolilo
[58]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-indazolilo
[59]	6,7-dimetoxi	H	5-indazolilo
[60]	7-etoxi-6-metoxi	H	5-indazolilo
[61]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-indazolilo
[62]	6,7-dimetoxi	H	7-indazolilo
[63]	6,7-dimetoxi	H	5-benzotiazolilo
[64]	6,7-dimetoxi	H	1H-bencimidazol-6-ilo
[65]	6,7-dimetoxi	H	6-benzotiazolilo

[66]	6,7-dimetoxi	H	2-metilbenzotiazol-5-ilo
[67]	6,7-dimetoxi	H	1H-bencimidazol-2-ilo
[68]	6,7-dimetoxi	H	1-metil-1H-bencimidazol-2-ilo
[69]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-ilo
[70]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-ilo
[71]	6,7-dimetoxi	H	2-quinolilo
[72]	7-etoxi-6-metoxi	H	1-isoquinolilo
[73]	6,7-dimetoxi	H	3-isoquinolilo
[74]	6,7-dimetoxi	H	2-metilquinolin-6-ilo
[75]	7-etoxi-6-metoxi	H	6-quinolilo
[76]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-quinolilo
[77]	6,7-dimetoxi	H	6-quinoxalinilo
[78]	7-etoxi-6-metoxi	H	6-quinoxalinilo
[79]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-quinoxalinilo
[80]	6,7-dimetoxi	H	2,6-naftiridin-3-ilo
[81]	6,7-dimetoxi	H	1,7-naftiridin-6-ilo
[82]	6,7-dimetoxi	H	3-piridilo

Notas: Los productos dieron los datos característicos mostrados a continuación.

[1] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,74 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474. La 2,3-metilendioxi-anilina se describe en *J. Med. Chem.*, 1979, 22, 1354.

5 [2] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

10 [3] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.

La 3,4-metilendioxi-anilina se describe en la solicitud de patente europea n° 0549263, ejemplo 3 de la misma.

[4] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

15 [5] RMN ¹H: (CDCl₃) 1,59 (t, 3H), 3,8 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,22-4,3 (m, 4H), 4,31 (q, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,36 (s an., 1H), 7,48 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (s an., 1H), 7,91 (d, 1H), 8,6 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 488. La 2,3-etilendioxi-anilina se describe en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4044.

20 [6] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,3-3,36 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,4 (d, 1%), 7,44 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 518.

[7] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,74-3,81 (m, 4H), 4,16-4,24 (m, 4H), 4,29-4,38 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 562.

25 El ácido 2-{4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético usado como material de partida se preparó como sigue:

Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [1] después de la tabla III en el ejemplo 8 que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolina (solicitud de patente internacional WO 01/021596) con ácido 2-(4-hidroxifenil)acético para dar el material de partida requerido con 60% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 6H), 3,76 (m, 4H), 4,34 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 429.

[8] RMN ¹H: (CDCl₃) 1,59 (t, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,2-4,26 (m, 4H), 4,3 (q, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,09 (s an., 1H), 7,11 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,59 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 488.

35 [9] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 4H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,24-7,28 (d, 3H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 518.

- [10] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,35 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,36 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,6 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 516.
- 5 [11] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,46 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 10,3 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 471.
- [12] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,4 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 471.
- 10 [13] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,79 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,22 (s an., 1H), 7,28 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,83 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 485.
- [14] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,01 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 499.
- 15 [15] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,67 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 472.
- [16] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,8 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 421.
- 20 [17] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,27 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,32 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 437.
- [18] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,33 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,20 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 437.
- 25 [19] RMN ¹H: (DMSO₆) 1,44 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 451.
- [20] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,27 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,32 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 481.
- 30 [21] RMN ¹H: (DMSO₆) 1,44 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,2 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 481.
- [22] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,34 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,2 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 481.
- 35 [23] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,33 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,72-3,79 (m, 4H), 3,8 (s, 2H), 4,29-4,37 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,2 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 525.
- [24] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,35 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 453.
- 40 [25] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,35 (s, 3H), 3,36 (s, 6H), 3,75 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,35 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 543.
- El ácido 2-{3-fluoro-4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético usado como material de partida se preparó como sigue:
- Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [1] después de la tabla III en el ejemplo 8 que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolina con
 45 ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético para dar el ácido 2-{3-fluoro-4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético con 41% de rendimiento; Espectro de masas: M+H⁺ 447.
- [26] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 451.
- 50 [27] RMN ¹H: (DMSO₆) 3,35 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,36 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 13,21 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 492.

[28] ^1H RMN: (DMSO₆) 2,47 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,76 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 479.

[29] ^1H RMN: (DMSO₆) 3,91 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.

5 Los reaccionantes eran el 2-amino-5-cianotiazol y el ácido 2-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético y la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 5 min en un horno de microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Una mezcla del material así obtenido
10 temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa "Xtetra" Waters y mezclas polares decrecientes de agua y acetonitrilo como eluyente. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el producto requerido en forma de un sólido (0,016 g) que daba los siguientes datos de caracterización: ^1H RMN: (DMSO₆) 3,8 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 496.

[31] ^1H RMN: (DMSO₆) 2,37 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 11,18 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 421.

[32] ^1H RMN: (DMSO₆) 1,44 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 435.

20 [33] ^1H RMN: (DMSO₆) 2,33 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 465.

[34] ^1H RMN: (DMSO₆) 2,0 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.

25 El 2-amino-4,5-dimetilimidazol usado como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de 3-bromobutan-2-ona (5 g), 1-acetilguanidina (10 g) y DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla resultante se concentró por evaporación a vacío y se añadió agua al residuo. El precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío. Se obtuvo así la *N*-(4,5-dimetilimidazol-2-il)acetamida (1,92 g); ^1H RMN: (DMSO₆) 1,98 (s, 6H), 2,0 (s, 3H).

30 Una mezcla del material así obtenido, ácido sulfúrico (1 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. El metanol se evaporó y la disolución acuosa ácida residual se basificó a pH 9 por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas de disolventes polares crecientes de cloruro de metileno y una disolución saturada de amoníaco en metanol. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,54 g).

35 [35] ^1H RMN: (DMSO₆) 1,44 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,52 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.

[36] ^1H RMN: (DMSO₆ + CF₃CO₂D) 1,2 (d, 6H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,3 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.

El 5-amino-3-isopropil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:

40 Se añadió gota a gota acetonitrilo (1,17 ml) a una disolución agitada de *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 14,06 ml) que se había enfriado a -78°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota isobutirato de etilo (1,5 ml) y el medio de reacción se dejó calentar a -45°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla resultante se acidificó a pH 2 por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 N y se concentró por evaporación. El residuo se extrajo con cloruro de metileno y el extracto orgánico se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo
45 así el 4-metil-3-oxopentanitrilo (1,22 g); ^1H RMN: (CDCl₃) 1,18 (d, 6H), 2,82 (m, 1H), 3,52 (s, 2H).

Una mezcla de una parte (0,6 g) del material así obtenido, hidrato de hidrazina (0,288 ml) y etanol (45 ml) se calentó a 70°C durante 12 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de cloruro de metileno y metanol 19:1 como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,574 g); ^1H RMN: (DMSO₆) 1,13 (d, 6H), 2,76 (m, 1H), 4,31 (s an., 2H), 5,17 (s an., 1H), 11,05 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 126.

[37] ^1H RMN: (DMSO₆ + CF₃CO₂D) 1,17 (t, 3H), 2,57 (q, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,31 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.

El 5-amino-3-etil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:

- Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [36] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar el propionato de etilo con acetonitrilo para dar el 3-oxopentanonitrilo con 80% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,14 (t, 3H), 2,66 (q, 2H), 3,46 (s, 2H); que a su vez se hizo reaccionar con hidrato de hidrazina para dar el material de partida requerido con 51% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,04 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 4,4 (s an., 2H).
- [38] El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de acetato de etilo y metanol como eluyente y dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,24 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,57 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 462.
- El 5-amino-3-*terc*-butil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:
- Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [36] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar el pivalato de etilo con acetonitrilo para dar el 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo que a su vez se hizo reaccionar con hidrato de hidrazina para dar el material de partida requerido.
- [39] RMN ¹H: (DMSO_d₆ + CF₃CO₂D) 0,63-0,69 (m, 2H), 0,88-0,94 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,96 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.
- El 5-amino-3-ciclopropil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:
- Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [36] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar el ciclopropano-1-carboxilato de etilo con acetonitrilo para dar la ciclopropilcianometilcetona que a su vez se hizo reaccionar con hidrato de hidrazina para dar el material de partida requerido.
- [40] El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de acetato de etilo y metanol como eluyente y dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,26 (t, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.
- [41] El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de acetato de etilo y metanol como eluyente y dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,34 (t, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,7 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.
- El 3-amino-1-etil-1*H*-pirazol usado como material de partida se describe en *Chemical Abstracts*, 1975, 82, 156172).
- [42] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,2 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.
- El 3-amino-1,5-dimetil-1*H*-pirazol usado como material de partida se describe en *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 1267.
- [43] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,55-0,6 (m, 2H), 0,76-0,83 (m, 2H), 1,73-1,8 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.
- El 5-amino-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:
- Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [36] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar el ciclopropano-1-carboxilato de etilo con acetonitrilo para dar la ciclopropilcianometilcetona que a su vez se hizo reaccionar con hidrato de 1-metilhidrazina para dar el material de partida requerido.
- [44] El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de acetato de etilo y metanol como eluyente y dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,24 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,57 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 472.
- [45] Los reaccionantes eran 5-amino-3-etil-1*H*-pirazol (0,19 g) y ácido 2-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético (0,62 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y metanol como eluyente. El material así obtenido (0,46 g) se disolvió en cloruro de metileno (6 ml) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de hidrógeno 2 M en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 30 min.

La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el producto requerido (0,21 g) que dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,3 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,6 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 482.

[46] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,62 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,37-7,43 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,2 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 420.

El 4-amino-1-metil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:

El 4-nitropirazol está disponible en el comercio en N.D. Zelinsky Institute, Organic Chemistry, Leninsky prospect 47, 117913 Moscow B-334, Rusia. El compuesto también se puede preparar como sigue:

Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (9,5 ml) a una disolución agitada de pirazol (13,6 g) en ácido acético glacial (51 ml) que se había enfriado a -10°C usando un baño de hielo-sal. Se formó un precipitado voluminoso. Se añadió gota a gota anhídrido acético (27 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se vertió sobre hielo y la acidez de la mezcla se redujo a pH 5 por adición de carbonato potásico. El precipitado se aisló por filtración. El sólido resultante se disolvió en agua y la disolución acuosa se extrajo con éter dietílico. La disolución orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. Se añadió éter de petróleo (p.e. 60-80°C, 50 ml) al filtrado que se concentró por evaporación hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. Se formó un precipitado que se aisló por filtración. Se cree que este sólido es 1-nitropirazol (20,6 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 6,71 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). El compuesto puede ser explosivo y debe manejarse con cuidado. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (80 ml) a una muestra agitada de 1-nitropirazol (20,3 g) que se había enfriado en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre hielo y se agitó durante 20 min. El sólido resultante se aisló y se lavó con agua. El filtrado se neutralizó por adición de carbonato potásico y se extrajo con éter dietílico. El sólido recuperado se añadió a la disolución de éter dietílico y la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. Se añadió éter de petróleo (p.e. 60-80°C) al filtrado que se concentró por evaporación hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. Se formó un precipitado que se aisló por filtración. Se obtuvo así el 4-nitropirazol (16 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆ + CF₃CO₂H) 8,57 (s, 2H).

Se añadió lentamente sulfato de dimetilo (5 ml) a una disolución agitada de 4-nitropirazol (2 g) en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (20 ml) que se había calentado a 30°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló, se lavó con agua fría y se secó a vacío. Se obtuvo así el 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (1,5 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Una mezcla de una parte (0,7 g) del material así obtenido, óxido de platino (0,05 g), acetato de etilo (5 ml) y etanol (15 ml) se agitó a 3 atm de presión de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,6 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,64 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,97 (s, 1H).

[47] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,32 (t, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 434.

El 4-amino-1-etil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió lentamente sulfato de dietilo (5,23 ml) a una disolución agitada de 4-nitropirazol (2,26 g) en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (22 ml) que se había calentado a 30°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló, se lavó con agua fría y se secó a vacío. Se obtuvo así el 1-etil-4-nitro-1*H*-pirazol (1,71 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,4 (t, 3H), 4,2 (q, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,9 (s, 1H).

El material así obtenido se hidrogenó sobre óxido de platino usando un procedimiento análogo al descrito en la parte [46] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida. Se obtuvo así el material de partida requerido con 89% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,27 (t, 3H), 3,77 (s an., 2H), 3,92 (q, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (s, 1H).

[48] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,39 (d, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,39-4,49 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 448.

El 4-amino-1-isopropil-1*H*-pirazol usado como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de 4-nitropirazol (1,13 g), yoduro de isopropilo (1 ml), carbonato potásico (1,38 g) y DMF (30 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en agua y el precipitado se aisló, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvo así el 1-isopropil-4-nitro-1*H*-pirazol (0,845 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,44 (d, 6H), 4,59 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Una mezcla de una parte (0,8 g) del material así obtenido, óxido de platino (0,1 g), acetato de etilo (10 ml) y etanol (30 ml) se agitó a 3 atm de presión de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así el material de partida requerido en forma de un aceite incoloro (0,607 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,31 (d, 6H), 3,76 (s an., 2H), 4,27 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,03 (s, 1H).

5 [49] El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de acetato de etilo y metanol como eluyente y dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,37 (d, 6H), 1,43 (t, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 4,44 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,52 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 462.

10 [50] El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de acetato de etilo y metanol como eluyente y dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,37 (d, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 4,43 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 492.

15 [51] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,71 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,35 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 455.

[52] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,37 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,0 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 469.

20 [53] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,0 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 499.

[54] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 7,25-7,32 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 513.

25 El 5-amino-1-metilindol usado como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,54 g) a una mezcla de 5-nitroindol (2 g) y DMF (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,85 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así el 1-metil-5-nitroindol en forma de un sólido (1,83 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 3,85 (s, 3H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,6 (s, 1H).

30 Una mezcla de una parte del material así obtenido (0,88 g), catalizador de paladio sobre carbón al 10% (0,12 g) y etanol (10 ml) se agitó en una atmósfera con presión de hidrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido en forma de un sólido (0,635 g).

35 [55] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,69(s, 2H), 3,74-3,8 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,3-4,38 (m, 4H), 6,36 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 557.

40 [56] La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando una cromatografía de HPLC preparativa de fase inversa en columna Waters "β Basic Hypersil" como se describe en el ejemplo 6. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,75 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 487.

45 [57] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,75 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,36 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 456.

[58] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,91 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 500.

50 [59] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,71 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,21 (s, 1H) 12,99 (s, 1H); Espectro de masas M+H⁺ 456.

[60] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 12,98 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 470.

[61] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 12,98 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 500.

5 [62] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,84 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,08 (01, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,7 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 456.

[63] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,67 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 457.

[64] Espectro de masas: M+H⁺ 456.

10 [65] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,51 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 473.

[66] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,78 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 487.

15 [67] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,84 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 456.

[68] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,59 (s, 3H), 3,78 (s an., 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,16-7,33 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,95 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 470.

20 [69] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,6 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 514.

La 5-amino-1-metil-1H-pirrololo[3,2-b]piridina usada como material de partida se preparó como sigue:

25 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0,093 g) a una mezcla agitada de N¹,N¹-dimetil-N²-(1H-pirrololo[3,2-b]piridin-5-il)formamidina (*J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3060; 0,418 g) y DMF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (0,138 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así la N¹,N¹-dimetil-N²-[1-metil-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-3-il]formamidina (0,212 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,95 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,3 (d, 1H), 6,7(d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,7(d, 1H), 8:45 (s, 1H).

30 Una mezcla del material así obtenido, hidróxido potásico (0,12 g), agua (0,5 ml) y metanol (2 ml) se agitó y se calentó a 75°C durante 24 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla de cloruro de metileno y metanol. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así una mezcla 2:3 (0,16 g) de material de partida sin reaccionar y 5-amino-1-metil-1H-pirrololo[3,2-b]piridina; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,7 (s, 3H), 5,35 (s an., 2H), 6,1 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,5 (d, 1H).

35 [70] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,37 (s, 3M), 3,37 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,29-3,38 (m, 4H), 6,41 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,6 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 558.

[71] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,85 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 467.

40 [72] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,95-8,02 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,75 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 481.

45 [73] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,74 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 467.

[74] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,62 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,51 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 481.

50 [75] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 10,57 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 481.

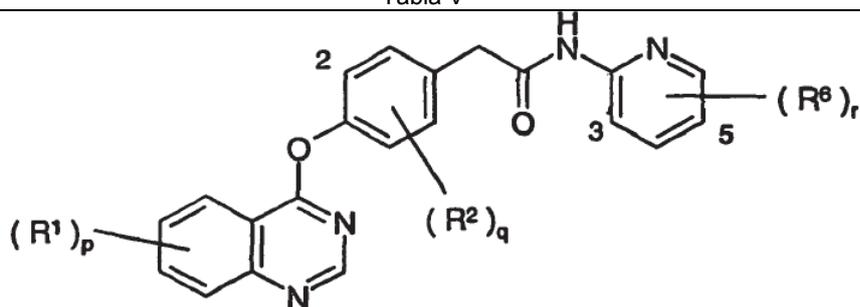
- [76] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,98(s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 10,58 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 511.
- 5 [77] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,83 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8 82 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,76 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 468.
- [78] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 10,76 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 482.
- 10 [79] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 10,76 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 512.
- [80] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,86 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 468.
- 15 La 3-amino-2,6-naftiridina se describe en *Tetrahedron Letters*, 1965, 2737-2744.
- [81] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,86 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,38 (d,1H), 8,53 (m, 2H), 8,91 (m, 1H), 9,24 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 468.
- La 6-amino-1,7-naftiridina se describe en *Tetrahedron Letters*, 1965,2737-2744.
- 20 [82] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,75 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 10,45 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 417.

Ejemplo 10

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-fenilacético adecuado con la piridilamina adecuada para dar los compuestos descritos en la tabla V.

- 25 Salvo que se exponga lo contrario, para los siguientes compuestos [26] a [47] se usó DMA como disolvente, y después de completarse la reacción, se añadieron sucesivamente una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se aisló por filtración y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) que se eluyó con mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo.
- 30 Además, salvo que se exponga otra cosa, todas las piridilaminas eran materiales disponibles en el comercio.

Tabla V



Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ⁶) _r
[1]	6,7-dimetoxi	H	4-metilo
[2]	6,7-dimetoxi	H	5-metilo
[3]	6,7-dimetoxi	H	6-metilo
[4]	6,7-dimetoxi	H	6-dimetilamino
[5]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-dimetilamino
[6]	6,7-dimetoxi	H	6-metilamino
[7]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-metilamino
[8]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	6-metilamino
[9]	6,7-dimetoxi	H	6-etilamino
[10]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-etilamino
[11]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	6-etilamino
[12]	6,7-dimetoxi	H	6-(2-hidroxi-etilamino)
[13]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-(2-hidroxi-etilamino)
[14]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	6-(2-hidroxi-etilamino)
[15]	6,7-dimetoxi	H	6-(2-metoxi-etilamino)
[16]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-(2-metoxi-etilamino)
[17]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	6-(2-metoxi-etilamino)
[18]	6,7-dimetoxi	H	6-pirrolidin-1-ilo
[19]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-pirrolidin-1-ilo
[20]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	6-pirrolidin-1-ilo
[21]	6,7-dimetoxi	H	6-morfolino
[22]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	6-morfolino
[23]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	6-morfolino
[24]	7-etoxi-6-metoxi	H	5-dimetilamino
[25]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-dimetilamina
[26]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	5-dimetilamino
[27]	6,7-dimetoxi	H	4-dimetilamino
[28]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-dimetilamino
[29]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	4-dimetilamino
[30]	6,7-dimetoxi	H	4-metilamino
[31]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-metilamino
[32]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	4-metilamino
[33]	6,7-dimetoxi	H	4-etilamino
[34]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-etilamino
[35]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	4-etilamino
[36]	6,7-dimetoxi	H	4-isopropilamino
[37]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-isopropilamino
[38]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	4-isopropilamino
[39]	6,7-dimetoxi	H	4-ciclopropilamino
[40]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-ciclopropilamino
[41]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	4-ciclopropilamino
[42]	6,7-dimetoxi	H	4-pirrolidin-1-ilo
[43]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-pirrolidin-1-ilo
[44]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	4-pirrolidin-1-ilo
[45]	6,7-dimetoxi	H	4-morfolino
[46]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4-morfolino
[47]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	4-morfolino
[48]	6,7-dimetoxi	H	H

Notas: Los productos dieron los datos de caracterización mostrados a continuación.

[1] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,3 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,53-(s, 1H), 10,68 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 431.

[2] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,25 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,26(d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,98 (d,1H), 8,16 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,67 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 431.

5 [3] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,42 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,7 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 431.

[4] Se usó DMA como disolvente. Tras completarse la reacción, se añadieron sucesivamente una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto resultante se aisló por filtración y se secó a vacío. El producto dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,02 (s, 6H), 3,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,34 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.

La 2-amino-6-dimetilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

15 Una mezcla de 2-amino-6-cloropiridina (0,4 g) y una disolución acuosa de dimetilamina (al 40%, 1,41 ml) se agitó y calentó a 190°C durante 1 h en un horno de microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de cloruro de metileno y metanol 20:1 como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,38 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 3,02 (s, 6H), 4,15 (s an., 2H), 5,79 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,25 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 138.

20 [5] Se usó DMA como disolvente y, tras completarse la reacción, se usó un tratamiento análogo al descrito en la Nota [4] inmediatamente anterior. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,01 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,4(s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

25 [6] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,78 (d, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,15 (d, 1H), 6,34 (q, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.

La 2-amino-6-metilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

30 Una mezcla de 2-amino-6-cloropiridina (0,5 g) y una disolución acuosa de metilamina (al 40%, 2,19 ml) se puso en un cilindro de vidrio que se selló y se calentó a 200°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,11 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 2,84 (s, 3H), 4,15 (s an., 2H), 4,28 (s an., 1H), 5,76 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 7,25 (t, 1H).

35 [7] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,77 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,7-3,81 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,26-4,37 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,35 (s an., 1H), 7,17-7,3 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.

[8] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,78 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,7-3,8 (m, 6H), 4,29-4,37 (m, 4H), 6,15 (d, 1H), 6,34 (q, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 534.

40 [9] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,13 (t, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,16 (d, 1H), 6,34 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,03 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.

La 2-amino-6-etilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

45 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [6] anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, pero calentando a 170°C durante 16 h, se hizo reaccionar la 2-amino-6-cloropiridina con etilamina. Se obtuvo así el material de partida requerido con 31% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,23 (t, 3H), 3,21 (m, 2H), 4,13 (s an., 2H), 4,2 (s an., 1H), 5,76 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,23 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 138.

[10] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,13 (t, 3H), 3,23-3,3 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,71-3,8 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,34 (t, 1H), 7,19 (d,1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,03 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

50 [11] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,13 (t, 3H), 3,24-3,3 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,72-3,8 (m, 6H), 4,29-4,37 (m, 4H), 6,16 (d, 1H), 6,34 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (d 2H), 7,31 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,03 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 548.

[12] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 3,31-3,34 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,21 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,06 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 476.

La 2-amino-6-(2-hidroxiethylamino)piridina usada como material de partida se preparó como sigue:

5 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [6] anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, pero calentando a 210°C durante 30 min en un horno de microondas, se hizo reaccionar la 2-amino-6-cloropiridina con etanolamina. Se obtuvo así el material de partida requerido con 19% de rendimiento; $\text{RMN } ^1\text{H}$: (CDCl_3) 3,45 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,19 (s an., 2H), 4,63 (s an., 1H), 5,81 (m, 2H), 7,19 (m, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 154.

10 [13] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 3,33 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,71-3,79 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,35 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}-\text{H}^-$ 518.

15 [14] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 3,31-3,35 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,73-3,79 (m, 6H), 4,2-4,37 (m, 4H), 6,21 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,53- (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}-\text{H}^-$ 562.

[15] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 3,28 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,22 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 490.

La 2-amino-6-(2-metoxiethylamino)piridina usada como material de partida se preparó como sigue:

20 Una mezcla de 2-amino-6-cloropiridina (1,5 g), 2-metoxiethylamina (3,04 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 210°C en un horno de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,38 g); $\text{RMN } ^1\text{H}$: (CDCl_3) 3,76 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,14 (s an., 2H), 4,58 (s an., 1H), 5,79 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,21 (t, 1H).

25 [16] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 3,28 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,06 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 534.

30 [17] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 3,28 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 4H), 3,72-3,8 (m, 6H), 4,29-4,37 (m, 4H), 6,22 (d, 1H), 6,44 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 578.

[18] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 1,89-1,98 (m, 4H), 3,35-3,42 (m, 4H), 3,7,6 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,15 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 486.

La 2-amino-6-pirrolidin-1-ilpiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

35 Una mezcla de 2-amino-6-cloropiridina (0,5 g), pirrolidina (1,3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 205°C en un horno de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,36 g); $\text{RMN } ^1\text{H}$: (CDCl_3) 1,94 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,15 (s an., 2H), 5,75 (m, 2H), 7,23 (m, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 164.

40 [19] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 1,89-1,98 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,35 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 530.

45 [20] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 1,88-1,97 (m, 4H), 3,34-3,4 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 6H), 4,29-4,37 (m, 4H), 6,15 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,4-7,46 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 574.

[21] $\text{RMN } ^1\text{H}$: (DMSO-d_6) 3,42-3,48 (m, 4H), 3,66-3,73 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,52 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,23 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 502.

La 2-amino-6-morfolinopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

50 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [18] anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 2-amino-6-cloropiridina con morfolina para dar el material de partida requerido con 69% de rendimiento; $\text{RMN } ^1\text{H}$: (CDCl_3) 3,43 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 4,2 (s an., 2H), 5,91 (d, 1H), 5,98

ES 2 378 772 T3

(d, 1H), 7,31 (t, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 180.

[22] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,34 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 4H), 3,67-3,72 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,35 (m, 2H), 6,52 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 546.

5 [23] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 4H), 3,66-3,72 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 6H), 4,28-4,38 (m, 4H), 6,52 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 590.

10 [24] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,44 (t, 3H), 2,88 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.

[25] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,88 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

15 [26] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,88 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,73-3,81 (m, 4H), 4,29-4,38 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,43 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 548.

[27] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,94 (s, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,38 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,46 (s an., 1H), 7,55 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.

La 2-amino-4-dimetilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

20 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [18] anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se agitaron y calentaron 2-amino-4-cloropiridina (*Organic Preparation and Procedure*, 1997, 29, 117-122; 0,4 g) y una disolución acuosa de dimetilamina (al 40%) a 175°C durante 35 min en un horno de microondas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa como se describe en el ejemplo 6. Se obtuvo así el material de partida requerido con 94% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,95 (s, 6H), 4,19 (s an., 2H), 5,68 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 7,77 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 138.

25 [28] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,94 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,46 (s an., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,37 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

30 [29] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,94 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,74-3,78 (m, 4H), 4,3-4,37 (m, 4H), 6,38 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,46 (s an., 1H), 7,59 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 548.

[30] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,67 (d, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,23 (m, 1H), 6,58 (q, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.

35 La 2-amino-4-metilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

40 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [18] anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se agitaron y calentaron 2-amino-4-cloropiridina y una disolución acuosa de metilamina (al 40%) a 175°C durante 35 min en un horno de microondas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa como se describe en el ejemplo 6. Se obtuvo así el material de partida requerido con 77% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,28 (d, 3H), 4,06 (s an., 1H), 4,24 (s an., 1H), 5,64 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,71 (d, 1H).

[31] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,67 (d, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,58 (q, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,31 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.

45 [32] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,67 (d, 3H), 3,36 (s, 3), 3,37 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 4H), 4,3-4,37 (m, 4H), 6,23 (m, 1H), 6,58 (q, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,31 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 534.

50 [33] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,13 (t, 3H), 3,0-3,1 (m, 2H), 3,20 (s an., 1H), 3,72 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,32 (s an., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,26 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.

La 2-amino-4-etilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

- Una mezcla de 2-amino-4-cloropiridina (0,4 g) y una disolución acuosa de etilamina (al 70%, 0,8 ml) se calentó en un horno de microondas a 160°C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió, se diluyó con agua (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa como se describe en el ejemplo 6. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,273 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 1,24 (t, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,91 (s an., 1H), 4,22 (s an., 2H), 5,63 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 7,7 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 138.
- [34] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,14 (t, 3H), 3,01-3,09 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,24 (m, 1H), 6,54 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,26 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.
- [35] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,14 (t, 3H), 3,01-3,09 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,74-3,8 (m, 4H), 4,29-4,38 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,26 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 548.
- [36] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,13 (d, 6H), 3,48-3,59 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.
- 15 La 2-amino-4-isopropilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:
- Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [18] anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 2-amino-4-cloropiridina con isopropilamina calentando la mezcla en un horno de microondas a 175°C durante 6 h. La mezcla resultante se enfrió y se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y amoníaco en metanol 2 M como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido con 24% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,2 (d, 6H), 3,61 (m, 1H), 4,23 (s an., 1H), 5,61 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 7,68 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 152.
- [37] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,13 (d, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,48-3,59 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 6,24 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,25 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 518.
- [38] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,13 (d, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,74-3,8 (m, 4H), 4,3-4,38 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,25 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 562.
- [39] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,36-0,43 (m, 2H), 0,67-0,74 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,36 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,51 (s an., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,59 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 472.
- La 2-amino-4-ciclopropilaminopiridina usada como material de partida se preparó como sigue:
- Una mezcla de ácido 4-cloropiridina-2-carboxílico (1 g), ciclopropilamina (0,66 ml), diisopropiletilamina (2,2 ml) y agua (1 ml) se calentó a 170°C en un horno de microondas durante 5 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se suministró a una columna de HPLC preparativa de fase inversa C18 (columna Waters "Oasis MCX 6"; sílice de 5 micrómetros, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud). La columna se eluyó con un gradiente de agua y metanol de 100:0 a 17:3. Se obtuvo así el ácido 4-ciclopropilaminopiridina-2-carboxílico (0,51 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,51 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,3 (m, 1H).
- Se añadieron difenilfosforilazida (1,45 ml) y trietilamina (0,39 ml) sucesivamente a una mezcla agitada de ácido 4-ciclopropilaminopiridina-2-carboxílico (0,5 g), *tert*-butanol (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol de 50:50:0 a 9:9:2 como eluyente. Se obtuvo así la 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropilaminopiridina (0,56 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 0,54 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 2,51 (m, 1H), 4,65 (s an., 1H), 6,37 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,84 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 250.
- El material así obtenido se disolvió en cloruro de metileno y se trató con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con una mezcla de una disolución de amoníaco en metanol 7 M y cloruro de metileno 1:19. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno y metanol 19:1 a cloruro de metileno y una disolución de amoníaco en metanol 3 M 19:1 como eluyente. Se obtuvo así la 2-amino-4-ciclopropilaminopiridina con 32% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 0,54 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 4,52 (s an., 1H), 4,57 (s an., 1H), 5,89 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 7,65 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 150.
- [40] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,37-0,42 (m, 2H), 0,67-0,73 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,36 (s, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,5 (s an., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 516.
- [41] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,37-0,43 (m, 2H), 0,67-0,73 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,72 (s,

2H), 3,74-3,8 (m, 4H), 4,29-4,38 (m, 4H), 6,36 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,51 (s an., 1H), 7,59 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 560.

5 [42] RMN 1H : (DMSO $_d_6$) 1,9-2,0 (m, 4H), 3,20-3,28 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,24 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 486.

La 2-amino-4-pirrolidin-1-ilpiridina usada como material de partida se preparó como sigue:

10 Una mezcla de 2-amino-4-cloropiridina (1 g) y pirrolidina (2,59 ml) se calentó a 205°C en un horno de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de cloruro de metileno y una disolución de amoníaco en metanol 3 M 10:1 como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (1,05 g); RMN 1H : (CDCl $_3$) 2,0 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 4,49 (s an., 2H), 5,56 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,69 (d, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 164.

[43] RMN 1H : (DMSO $_d_6$) 1,9-2,0 (m, 4H), 3,19-3,28 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,3-4,36 (m, 2H), 6,24 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 530.

15 [44] RMN 1H : (DMSO $_d_6$) 1,9-2,0 (m, 4H), 3,19-3,27 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,74-3,74 (m, 4H), 4,29-4,38 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (s an., 1H), 7,41 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 574.

20 [45] RMN 1H : (DMSO $_d_6$) 3,2-3,26 (m, 4H), 3,68-3,73 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,63 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (s an., 1H), 7,97 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 502.

La 2-amino-4-morfolinopiridina usada como material de partida se preparó por la reacción de la 2-amino-4-cloropiridina y morfolina usando un procedimiento análogo al descrito en la Nota [42] inmediatamente anterior. El material de partida requerido dio los siguientes datos de caracterización; RMN 1H : (CDCl $_3$) 3,26 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,71 (s an., 2H), 5,87 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 7,76 (d, 1H); Espectro de masas: $M+E^+$ 180.

25 [46] RMN 1H : (DMSO $_d_6$) 3,2-3,26 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,68-3,73 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,31-4,36 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (s an., 1H), 7,97 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 546.

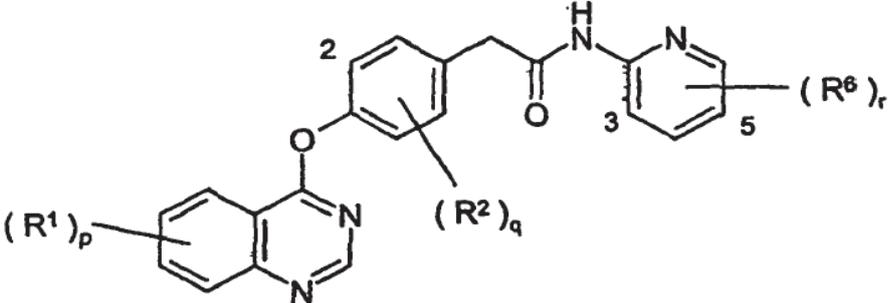
30 [47] RMN 1H : (DMSO $_d_6$) 3,2-3,26 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 4H), 3,73-3,8 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 4,3-4,37 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,66 (brs, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,49 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 590.

[48] RMN 1H : (DMSO $_d_6$) 3,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,76 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 417.

Ejemplo 11

35 Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, el ácido 2-fenilacético adecuado se hizo reaccionar con la piridilamina adecuada para dar los compuestos descritos en la tabla VI. Salvo que se exponga otra cosa, cada producto de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Salvo que se exponga otra cosa, todas las piridilaminas eran un material disponible en el comercio.

Tabla VI



Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	(R ⁶) _r
[1]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	5-dimetilamino
[2]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	5-dimetilamino
[3]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	2-fluoro	5-dimetilamino
[4]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	4-dimetilamino
[5]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	4-etilamino

Notas: Los productos dieron los datos de caracterización mostrados a continuación.

5 [1] Se usó el tetrafluoroborato de 2-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio en lugar del hexafluorofosfato(V) de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO₆) 2,9 (s, 6H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.

[2] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,9 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.

10 El ácido 2-[3-fluoro-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

15 Una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (0,85 g), ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético (0,966 g), carbonato potásico (2,08 g) y DMA (60 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 16 h. Se añadió éter dietílico y el precipitado se recogió por filtración. El sólido así obtenido se suspendió en agua (200 ml) y la mezcla se acidificó a pH 5 por la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La fase acuosa se concentró hasta aproximadamente 50 ml y el pH se ajustó otra vez a pH 5 por la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó durante la noche a vacío. Se obtuvo así el material de partida requerido (1,05 g); RMN ¹H: (DMSO₆) 3,6 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 359.

20 [3] RMN ¹H: (DMSO₆) 2,9 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 508.

El ácido 2-{3-fluoro-4-[7-(2-hidroxietoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil}acético usado como material de partida se preparó como sigue:

25 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [1] anterior del ejemplo 8, que se refiere a la preparación de los materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolina con ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético para dar el ácido 2-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético con 52% de rendimiento; Espectro de masas: M+H⁺ 473.

30 Una mezcla del material así obtenido (2 g), ácido acético glacial (8 ml), agua (5 ml) y THF (2 ml) se agitó y se calentó a 45°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y la mezcla se basificó a pH 3,5 por la adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N. La goma resultante se aisló y se secó a 40°C a vacío. Se obtuvo así el ácido 2-{3-fluoro-4-[7-(2-hidroxietoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil}acético que se usó sin más purificación; Espectro de masas: M+H⁺ 387.

35 [4] Tras completarse la reacción, se añadieron sucesivamente una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO₆) 2,9 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.

[5] RMN ¹H: (DMSO₆) 1,15 (t, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,25 (d, 1H), 6,55 (m, 1H),

7,25 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.

Ejemplo 12

***N*-[3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metoxifenil]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida**

5 Una mezcla de *N*-[3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metoxifenil]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida (0,2 g), ácido trifluoroacético (6 ml) y cloruro de metileno (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió éter dietílico. El precipitado resultante se aisló y se secó a vacío. El material así obtenido se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y metanol 4:1. Se añadió una resina de poliestireno básica (resina de metil-poliestireno carbonato; 0,72 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así el compuesto del título (0,131 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,22-0,27 (m, 2H), 0,31-0,37 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,6 (s an., 1H), 3,65 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,16 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 515.

15 La *N*-[3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metoxifenil]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió en porciones diborano (disolución 1 M en THF, 20 ml) a una disolución agitada de ácido 3-metoxi-5-nitrobenzoico (*J. Med. Chem.*, 2004, 2897-2905; 0,79 g) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió con cuidado agua para destruir cualquier agente de reducción en exceso. Se añadió disolución de ácido clorhídrico acuoso 2 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de cloruro de metileno y metanol 19:1 como eluyente. Se obtuvo así el alcohol 3-metoxi-5-nitrobenzílico con 91% de rendimiento, RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,87 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 5,53 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

25 Una disolución de tribromuro de fósforo (0,94 ml) en éter dietílico (5 ml) se añadió lentamente a una disolución de alcohol 3-metoxi-5-nitrobenzílico (1,83 g) en cloruro de metileno (30 ml) que se había enfriado a 5°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en agua enfriada, se neutralizó por la adición de bicarbonato sódico sólido y se extrajo con éter dietílico. La disolución orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así el bromuro de 3-metoxi-5-nitrobenzilo en forma de un sólido (1,48 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 3,89 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,94 (s, 1H).

30 Se añadió lentamente ciclopropilamina (1,67 ml) a una disolución de bromuro de 3-metoxi-5-nitrobenzilo (1,48 g) en cloruro de metileno (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se lavó con una disolución acuosa de carbonato potásico 2 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así la *N*-ciclopropil-*N*-(3-metoxi-5-nitrobenzilo)amina (1,35 g; que contenía aproximadamente 10% de amina dialquilada); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,26 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 2,96 (s an., 1H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺: 223.

35 Una mezcla de *N*-ciclopropil-*N*-(3-metoxi-5-nitrobenzilo)amina (1 g), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,25 g) y cloruro de metileno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así la *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropil-*N*-(3-metoxi-5-nitrobenzilo)amina con 82% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,59 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 2,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,63 (m, 2H).

40 Una mezcla del material así obtenido, óxido de platino (0,2 g) y acetato de etilo (25 ml) se agitó a 1,8 atm de presión de hidrógeno durante 30 min. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así la 3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metoxianilina con 94% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,57 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 2,39 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,91 (m, 1H), 6,01 (m, 2H); Espectro de masas: M+H⁺ 293.

45 Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético con 3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metoxianilina. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno y metanol de 49:1 a 19:1 como eluyente. Se obtuvo así la *N*-[3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metoxifenil]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida
50 (0,235 g); RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 0,59 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,41 (s an., 9H), 1,43 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 615.

Ejemplo 13

***N*-[6-(indolinil)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida**

55 Una mezcla de *N*-[1-(*N*-*terc*-butoxicarbonil)indolin-6-il]-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]

fenil}acetamida (0,4 g), una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (6 ml) y cloruro de metileno (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla resultante se evaporó. Se añadió una disolución de amoníaco en metanol 7 M y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0,125 g); RMN ¹H: 2,85 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,9 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 501.

La *N*-[1-(*N*-*terc*-butoxicarbonil)indolin-6-il]-2-{4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,2 g) a una mezcla de 6-nitroindolina (4,92 g) y cloruro de metileno (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,37 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el 6-nitroindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido (5,45 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 1,6 (s, 9H), 3,2 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,3 (s an., 0,5H), 8,7 (s an., 0,5H).

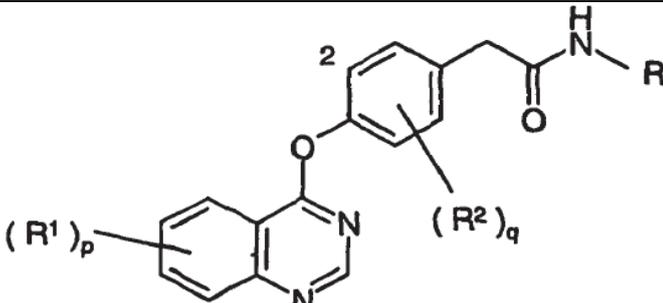
Una mezcla de una porción (2,64 g) del material así obtenido, catalizador de paladio sobre carbón al 10% (0,5 g) y acetato de etilo (200 ml) se agitó a 2,7 atm de presión de hidrógeno durante 5 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el 6-aminoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g). RMN ¹H: (CDCl₃) 2,95 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H).

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-{4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético (0,3 g) con 6-aminoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,183 g). Tras completarse la reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó toda la noche a vacío. Se obtuvo así la *N*-[1-(*N*-*terc*-butoxicarbonil)indolin-6-il]-2-{4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acetamida (0,4 g); Espectro de masas: M+H⁺ 601.

Ejemplo 14

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 12, se hizo reaccionar la amina protegida con *N*-*terc*-butoxicarbonilo adecuada con ácido trifluoroacético para dar los compuestos descritos en la tabla VII.

Tabla VII



Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	R
[1]	6,7-dimetoxi	H	3-ciclopropilaminometil-5-metilfenilo
[2]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	3-ciclopropilaminometil-5-metilfenilo
[3]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	3-ciclopropilaminometil-5-metilfenilo
[4]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	3-ciclopropilaminometil-5-metilfenilo
[5]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	2-fluoro	3-ciclopropilaminometil-5-metilfenilo
[6]	6,7-dimetoxi	H	3-ciclopropilaminometil-5-fluorofenilo
[7]	6,7-dimetoxi	H	6-indolinilo
[8]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	6-indolinilo
[9]	6,7-dimetoxi	H	5-propilaminopiridin-2-ilo
[10]	6,7-dimetoxi	H	5-metilaminopiridin-2-ilo
[11]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-metilaminopiridin-2-ilo
[12]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	5-metilaminopiridin-2-ilo
[13]	6,7-dimetoxi	H	5-etilaminopiridin-2-ilo
[14]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-etilaminopiridin-2-ilo
[15]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	5-etilaminopiridin-2-ilo
[16]	6,7-dimetoxi	H	5-isopropilaminopiridin-2-ilo
[17]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-isopropilaminopiridin-2-ilo
[18]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	5-isopropilaminopiridin-2-ilo
[19]	6,7-dimetoxi	H	5-ciclopropilaminopiridin-2-ilo
[20]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	5-ciclopropilaminopiridin-2-ilo
[21]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	5-ciclopropilaminopiridin-2-ilo

Notas: Los productos dieron los datos de caracterización mostrados a continuación.

[1] RMN¹H: (DMSO_d₆) 0,22-0,27 (m, 2H), 0,31-0,37 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 499.

La *N*-[3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte del ejemplo 12 que se refiere a la preparación de materiales de partida, la *N*-ciclopropil-*N*-(3-metil-5-nitrobenzil)amina se convirtió en *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropil-*N*-(3-metil-5-nitrobenzil)amina con 100% de rendimiento; RMN¹H: (DMSO_d₆) 0,6 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 2,44 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,97 (s, 1H); y la cual a su vez se convirtió en la 3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenilina; RMN¹H: (DMSO_d₆) 0,56 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,24 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 277.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético con 3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenilina. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno y metanol de 49:1 a 19:1 como eluyente. Se obtuvo así la *N*-[3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida con 100% de rendimiento; RMN¹H: (DMSO_d₆) 0,6 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,4 (s an., 9H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 599.

[2] RMN¹H: (DMSO_d₆) 0,21-0,27 (m, 2H), 0,31-0,37 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,3-4,35 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 543.

La *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con la 3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenililina. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno y metanol de 49:1 a 19:1 como eluyente. Se obtuvo así la *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida con 100% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,6 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,4 (s an., 9H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 643.

[3] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,21-0,26 (m, 2H), 0,31-0,37 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,66 (s, 4H), 4,29-4,37 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 587.

La *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con la 3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenililina. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno y metanol de 49:1 a 19:1 como eluyente. Se obtuvo así la *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida con 100% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,6 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,4 (s an., 9H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 3,33 (m, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 4,33 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H); Espectro de masas: M-H 685.

[4] El grupo protector *N*-*tert*-butoxicarbonilo se escindió usando cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,45 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,9 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,2 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 517.

La *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[3-fluoro-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-[3-fluoro-4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético con la 3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenililina. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar el material de partida requerido que se usó sin más purificación.

[5] Se usó la *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida como material de partida y ambos grupos protectores el *O*-tetrahidropiranilo y el *N*-*tert*-butoxicarbonilo se escindieron usando cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,25 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 547.

La *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenil]-2-[3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-[3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con la 3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-metilfenililina. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar el material de partida requerido que se usó sin más purificación.

[6] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,23-0,29 (m, 2H), 0,33-0,39 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 503.

La *N*-[3-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-fluorofenil]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Una disolución de borohidruro de litio (2 M en THF, 7,3 ml) se añadió lentamente a una mezcla de 3-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (*JCS Chem. Comm.*, 1993, 921-922; 2,9 g) y éter dietílico (60 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron sucesivamente agua y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La disolución orgánica se evaporó y el residuo se purificó por

5 cromatografía en columna de sílice usando cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así un aceite que cristalizó al reposar para dar el alcohol 3-fluoro-5-nitrobencílico (2,05 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 4,64 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,06 (s, 1H).

5 Se añadió gota a gota tetrabromuro de carbono (5 g) a una mezcla de alcohol 3-fluoro-5-nitrobencílico (1,72 g), trifetilfosfina (3,43 g) y cloruro de metileno (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y cloruro de metileno 1:1 como eluyente. Se obtuvo así el bromuro de 3-fluoro-5-nitrobencilo en forma de un aceite (2,2 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 4,84 (s, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

10 Usando un procedimiento análogo al descrito en el tercer párrafo de la parte del ejemplo 12 anterior que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar el bromuro de 3-fluoro-5-nitrobencilo con la ciclopropilamina para dar la *N*-ciclopropil-*N*-(3-fluoro-5-nitrobencil)amina con 89% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,25 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 3,02 (s an., 1H), 3,85 (s, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,08 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺: 211.

15 Usando procedimientos análogos a los descritos en las partes relevantes de la Nota [1] anterior (en este ejemplo) que se refieren a la preparación de materiales de partida, la *N*-ciclopropil-*N*-(3-fluoro-5-nitrobencil)amina se convirtió en la *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropil-*N*-(3-fluoro-5-nitrobencil)amina con 95% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,61 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 2,54 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,02 (m, 1H); que a su vez se convirtió en la 3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-fluoroanilina con 99% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,57 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 2,42 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,19 (m, 20 1H), 6,22 (s, 1H). Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético con 3-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilaminometil)-5-fluoroanilina. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de cloruro de metileno y metanol de 49:1 a 19:1 como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido con 66% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,61 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,4 (s an., 25 9H), 2,5 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 603.

[7] El grupo protector *N*-*terc*-butoxicarbonilo se escindió usando cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,8 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,5 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 30 6,95 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,9 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 459.

La *N*-[1-(*N*-*terc*-butoxicarbonil)indolin-6-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

35 Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético (0,3 g) con 6-aminoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,206 g). Tras completarse la reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó durante la noche a vacío. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,38 g) que se usó sin más purificación; Espectro de masas: M+H⁺ 557.

[8] El grupo protector *N*-*terc*-butoxicarbonilo se escindió usando cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13. El producto así obtenido dio los siguientes datos de caracterización: RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,8 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,3 (m, 4H), 5,55 (s, 40 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,85 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 545.

45 La *N*-[1-(*N*-*terc*-butoxicarbonil)indolin-6-il]-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

50 Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético (0,3 g) con 6-aminoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,164 g). Tras completarse la reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó durante la noche a vacío. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,4 g) que se usó sin más purificación; Espectro de masas: M+H⁺ 645.

[9] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 0,94 (t, 3H), 1,51-1,62 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,91 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.

55 La *N*-[5-(*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-propilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Se añadió *n*-propilamina (0,25 ml) a una mezcla agitada de 5-bromo-2-nitropiridina (0,41 g), carbonato de cesio (1,45

g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,338 g), acetato de paladio(II) (0,045 g) y tolueno (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así la 5-propilamino-2-nitropiridina (0,306 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 1,05 (t, 3H), 1,71 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,6 (s an., 1H), 6,91 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,15 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 182.

Una mezcla del material así obtenido (0,3 g), dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,405 g), 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (0,021 g) y THF (10 ml) se agitó y se calentó a 75°C durante 2,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y acetato de etilo de 9:1 a 3:2 como eluyente. Se obtuvo así la 5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-propilamino)-2-nitropiridina (0,49 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 0,93 (t, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 3,73(t, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,54 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 282.

Una mezcla del material así obtenido, óxido de platino (0,027 g), etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se agitó a 4 atm de presión de hidrógeno durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así la 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-propilamino)piridina (0,379 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 0,88 (t, 3H), 1,4 (s an., 9H), 1,55 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,89 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 252.

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético con 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-propilamino)piridina para dar la *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-propilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida; Espectro de masas: M+H⁺ 574.

[10] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,71 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,73 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 446.

La *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [9] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 5-bromo-2-nitropiridina con metilamina para dar la 5-metilamino-2-nitropiridina con 80% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,51 (s, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,43 (s an., 1H), 7,86 (m, 1H), 8,13 (d, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 152; que a su vez se convirtió en la 3-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)-2-nitropiridina con 51% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,52 (s, 9H), 3,4 (s, 3H), 7,98 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,6 (m, 1H); que a su vez se convirtió en la 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)piridina con 100% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,42 (s an., 9H), 3,19 (s, 3H), 4,39 (s an., 2H), 6,46 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,94 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 224; y que a su vez se convirtió en la *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida; Espectro de masas: M+H⁺ 546.

[11] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,72 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 4,31-4,36 (m, 2H), 7,24-7,3 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,89 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 490.

La *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: M+H⁺ 590.

[12] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 2,72 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 6H), 4,3-4,37 (m, 4H), 7,25-7,3 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,9 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 534.

La *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: M+H⁺ 634.

[13] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,17 (t, 3H), 3,07 (q, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,75 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 460.

La *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-etilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [9] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 5-bromo-2-nitropiridina con etilamina para dar la 5-etilamino-2-nitropiridina con 97% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,96 (t, 3H), 3,21 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,4 (s an., 1H), 7,87 (m, 1H), 8,12 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 168; la cual a su vez se convirtió en la 5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-etilamino)-2-nitropiridina con 81% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,27 (t, 3H), 1,5 (s, 9H), 3,82 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,54 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 268; que a su vez se convirtió en la 2-amino-5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-etilamino)piridina con 59% de rendimiento;

RMN ¹H: (CDCl₃) 1,12 (t, 3H), 1,4 (s an., 9H), 3,58 (q, 2H), 6,48 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,89 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 238; y que a su vez se convirtió en la *N*-[5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-etilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida; Espectro de masas: M+H⁺ 560.

[14] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,17 (t, 3H), 3,08 (q, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 4,31-4,36 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 10,87 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

La *N*-[5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-etilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-etilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: M+H⁺ 604.

[15] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,17 (t, 3H), 3,07 (q, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,74-3,79 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 4,3-4,37 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,76 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 548.

La *N*-[5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-etilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-etilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: M+H⁺ 648.

[16] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,15 (d, 6H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,97(s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,33-7,4 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,71-7,85 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 10,91 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 474.

La *N*-[5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [9] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 5-bromo-2-nitropiridina con isopropilamina para dar la 5-isopropilamino-2-nitropiridina con 93% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,3 (d, 6H), 3,74 (m, 1H), 4,46 (s an., 1H), 6,9 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,15 (d, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 182; que a su vez se convirtió en la 5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)-2-nitropiridina con 84% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,19 (d, 6H), 1,4 (s, 9H), 4,55 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,38 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 282; que a su vez se convirtió en la 2-amino-5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piridina con 84% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,05 (d, 6H), 1,36 (s an., 9H), 4,46 (s an., 2H), 6,48 (d, 1M, 7,14 (m, 1H), 7,78 (m, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 252; y que a su vez se convirtió en la *N*-[5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida; Espectro de masas: M+H⁺ 560.

[17] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,15 (d, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,31-4,36 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,76 (s an., 2H), 8,54 (s, 1H), 10,77 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 518.

La *N*-[5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: M+H⁺ 618.

[18] RMN ¹H: (DMSO_{d6}) 1,15 (d, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,74-3,79 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,54-3,59 (m, 1H), 4,3-4,38 (m, 4H), 7,27 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 10,79 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 562.

La *N*-[5-(*N*-terc-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-

iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-{4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-isopropilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: $M+H^+$ 662.

- 5 [19] RMN 1H : (DMSO_{d6}) 0,35-0,41 (m, 2H), 0,68-0,74 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 1H), 3,75(s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,29 (s an., 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,79 (s an., 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 472.

La *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

- 10 Usando procedimientos análogos a los descritos en la parte de la Nota [9] inmediatamente anterior, que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 5-bromo-2-nitropiridina (0,41 g) con ciclopropilamina (0,21 ml) para dar 5-ciclopropilamino-2-nitropiridina (0,322 g); RMN 1H : (CDCl₃) 0,62 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 4,96 (s an., 1H), 7,19 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,16 (m, 1H); que a su vez se convirtió en la 5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)-2-nitropiridina (0,48 g); RMN 1H : (CDCl₃) 0,59 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 3,02 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,64 (m, 1H); que a su vez se convirtió en la 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)piridina (0,349 g); RMN 1H : (CDCl₃) 0,5 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 2,95 (m, 1H), 4,39 (s an., 2H), 6,46 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 250; y que a su vez se convirtió en la *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida; Espectro de masas: $M+H^+$ 572.

- 20 [20] RMN 1H : (DMSO_{d6} + CF₃CO₂D) 0,4-0,46 (m, 2H), 0,72-0,78 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,36-4,43 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 9,05 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 516.

La *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

- 25 Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-{4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: $M+H^+$ 616.

- 30 [21] RMN 1H : (DMSO_{d6}) 0,34-0,44 (m, 2H), 0,67-0,76 (m, 2H), 2,33-2,4 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,73-3,8 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 4,29-4,39 (m, 4H), 7,27 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,8 (s an., 1H); Espectro de masas $M+H^+$ 560.

La *N*-[5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)piridin-2-il]-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

- 35 Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, se hizo reaccionar el ácido 2-{4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético con 2-amino-5-(*N-terc*-butoxicarbonil-*N*-ciclopropilamino)piridina para dar el material de partida requerido; Espectro de masas: $M+H^+$ 660.

Ejemplo 15

***N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acetamida**

- 40 Una mezcla de *N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida (0,111 g), 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (0,075 g), carbonato potásico (0,2 g) y DMA (2 ml) se agitó y se calentó a 140°C en un horno de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0,137 g); RMN 1H : (CDCl₃) 2,92 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,16 (s an., 1H), 8,64 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 490.

La *N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida usada como material de partida se preparó como sigue:

- 50 Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-(4-benciloxi-2-metoxifenil)acético con 2-amino-5-dimetilaminopiridina para dar la *N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-(4-benciloxi-2-metoxifenil)acetamida con 54% de rendimiento; RMN 1H : (CDCl₃) 2,91 (s, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,57 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,26-7,45 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 8,06 (m, 2H); Espectro de masas: $M+H^+$ 292.

Una mezcla del material así obtenido (0,467 g), catalizador de platino sobre carbón al 10% (0,1 g), etanol (2 ml) y acetato de etilo (30 ml) se agitó a 3 atm de presión de hidrógeno durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar la *N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida (0,34 g); RMN ¹H: (CDCl₃) 2,92 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,21 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 9,05 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 302.

Ejemplo 16

***N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acetamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15, se hizo reaccionar la *N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida con 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina. Se obtuvo así el compuesto del título con 67% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 1,59 (t, 3H), 2,92 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,20 (s an., 1H), 8,63 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 504.

Ejemplo 17

***N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-{4-[7-(2-metoxietoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]-2-metoxifenil}acetamida**

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15, se hizo reaccionar la *N*-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetamida con 4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-6-metoxiquinazolina. Se obtuvo así el compuesto del título con 74% de rendimiento; RMN ¹H: (CDCl₃) 2,93 (s, 6H), 3,5 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,32-4,38 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,18 (s an., 1H), 8,63 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 534.

Ejemplo 18

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido 2-fenilacético adecuado con la heteroarilamina adecuada para dar los compuestos descritos en la tabla VIII. Salvo que se exponga lo contrario, todos los productos de reacción se purificaron por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente.

Para los siguientes compuestos [2] a [4], [19] a [20], se usó el tetrafluoroborato de 2-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio en lugar del hexafluorofosfato(V) de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

Salvo que se exponga lo contrario, todas las heteroarilamina eran materiales disponibles en el comercio.

Tabla VIII

Nº y nota	(R ¹) _p	(R ²) _q	R
[1]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridin-5-ilo
[2]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	4-metiltiazol-2-ilo
[3]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	4,5-dimetiltiazol-2-ilo
[4]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	5-metiltiazol-2-ilo
[5]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	4,5-dimetiltiazol-2-ilo
[6]	6,7-dimetoxi	H	4,5-tetrametiltiazol-2-ilo
[7]	6,7-dimetoxi	H	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo
[8]	6,7-dimetoxi	H	5-clorotiazol-2-ilo
[9]	6,7-dimetoxi	H	5-metoxitiazol-2-ilo
[10]	6,7-dimetoxi	H	4-ciclopropiltiazol-2-ilo
[11]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	2-fluoro	5-metiltiazol-2-ilo
[12]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	2-fluoro	4-metiltiazol-2-ilo
[13]	6,7-dimetoxi	3-metoxi	5-metiltiazol-2-ilo
[14]	6,7-dimetoxi	H	5-metiloxazol-2-ilo
[15]	6,7-dimetoxi	H	4,5-dimetiloxazol-2-ilo
[16]	6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)	H	4,5-dimetiloxazol-2-ilo
[17]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	2-fluoro	4,5-dimetiloxazol-2-ilo
[18]	6,7-dimetoxi	2-fluoro	1-etilpirazol-4-ilo
[19]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	1-isopropilpirazol-4-ilo
[20]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	H	1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-ilo
[21]	6-metoxi-7-(2-hidroxietoxi)	2-fluoro	1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-ilo
[22]	6,7-dimetoxi	H	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo
[23]	6,7-di-(2-metoxietoxi)	H	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo

Notas: Los productos dieron los datos de caracterización mostrados a continuación.

[1] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,2 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,6 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 477.

5 La 5-amino-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridina que se usó como material de partida se describe en *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, 32, 4914.

[2] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,25 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 465.

10 [3] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 479.

[4] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,35 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 465.

[5] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,15 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 469.

15 [6] RMN ¹H: (CDCl₃) 1,8-1,88 (m, 4H), 2,58-2,63 (m, 2H), 2,67-2,72 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,78 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 477.

[7] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,27 (s, 9H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 479.

20 [8] RMN ¹H: (DMSO_d₆) 3,84 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 455 y 457.

[9] RMN^1H : (CDCl_3) 3,85 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (s an., 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 453.

El 2-amino-5-metoxitiazol usado como material de partida se preparó como sigue:

5 Se añadió metóxido sódico (0,724 g) a una disolución de 2-amino-5-bromotiazol (0,6 g) en metanol (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,132 g); RMN^1H : (CDCl_3) 3,82 (s, 3H), 4,53 (s an., 2H), 6,41 (s, 1H).

10 [10] RMN^1H : (DMSO_d_6) 0,75 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 463.

El 2-amino-4-ciclopropiltiazol usado como material de partida se preparó como sigue:

15 Se añadió bromo (1,3 ml) a una disolución agitada de ciclopropilmetilcetona en metanol (15 ml) que se había enfriado a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (15 ml) y esta disolución se añadió gota a gota a una suspensión agitada de tiourea (3,84 g) en etanol (25 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló y se trituró con éter dietílico. El sólido así obtenido se disolvió en agua (30 ml) y la disolución se basificó por adición de una disolución acuosa concentrada de bicarbonato sódico. La disolución se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así el material de
20 partida requerido (2 g); RMN^1H : (CDCl_3) 0,78 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 5,05 (s an., 2H), 6,06 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 141.

25 [11] Los reaccionantes eran el 2-amino-5-metiltiazol y el ácido 2-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético. Una mezcla del material así obtenido (2 g), ácido acético glacial (8 ml), agua (5 ml) y THF (2 ml) se agitaron y calentaron a 45°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y la mezcla se basificó a pH 3,5 por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N. La goma resultante se aisló y se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters "β Basic Hypersil" (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenía carbonato amónico al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el producto requerido que dio los siguientes
30 datos de caracterización: RMN^1H : (DMSO_d_6) 2,35 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}-\text{H}^-$ 483.

35 [12] Los reaccionantes eran el 2-amino-4-metiltiazol y el ácido 2-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}acético. Una mezcla del material así obtenido se trató con ácido acético glacial usando un procedimiento análogo al descrito en la Nota [11] inmediatamente anterior. Se obtuvo así el producto requerido que dio los siguientes datos de caracterización: RMN^1H : (DMSO_d_6) 2,25 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,8 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 485.

[13] RMN^1H : (DMSO_d_6) 2,33 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,85 (m, 1H) 6,98 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 467.

40 El ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de ácido 2-(4-benciloxi-2-metoxifenil)acético (2,18 g), catalizador de platino sobre carbón al 10% (0,3 g), etanol (10 ml) y acetato de etilo (80 ml), se agitó a 3 atm de presión de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así el ácido 2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acético (1,52 g); RMN^1H : (DMSO_d_6) 3,55 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,27 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 9,3 (s an., 1H).

45 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [1] bajo el ejemplo 8 que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina con ácido 2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acético para dar el ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metoxifenil]acético con 87% de rendimiento; RMN^1H : (DMSO_d_6) 3,55 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 371.

50 [14] RMN^1H : (DMSO_d_6) 2,25 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 421.

[15] RMN^1H : (DMSO_d_6) 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,6 (s an., 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 435.

El 2-amino-4,5-dimetiloxazol usado como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de cianamida (0,96 ml), 3-hidroxitubutan-2-ona (1 g) y agua (100 ml) se calentó suavemente a 50°C hasta que se produjo la disolución completa. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 45°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se basificó a pH 10 por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con éter dietílico. La disolución orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó para dar el 2-amino-4,5-dimetiloxazol en forma de un aceite (0,66 g).

[16] RMN^1H : (DMSO_{d6}) 2,0 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 5,5 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 479.

[17] Los reaccionantes eran el 2-amino-4,5-dimetiloxazol y el ácido 2-[3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acético. Una mezcla del material así obtenido se trató con ácido acético glacial usando un procedimiento análogo al descrito en la Nota [11] inmediatamente anterior. Se obtuvo así el producto requerido que dio los siguientes datos de caracterización: RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,95 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,75 (s an., 2H), 3,85 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 5,0 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 483.

[18] RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,35 (t, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,1 (q, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 452.

[19] RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,36 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 10,2 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 478.

[20] RMN^1H : (DMSO_{d6}) 3,75 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 500.

[21] RMN^1H : (DMSO_{d6}) 3,8 (m, 7H), 4,0 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,6 (s, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,65 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 518.

[22] RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,75 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,8 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 471.

La 7-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina usada como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (12,03 ml) y ácido nítrico concentrado (4,9 ml) se añadió gota a gota durante 15 min a una mezcla agitada de 1,2,3,4 tetrahydroquinolina (6,66 g) y ácido sulfúrico concentrado (118 ml) que se había enfriado a 0°C. La velocidad de adición era tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agitó a 5°C durante 15 min. La mezcla se vertió en hielo (300 ml) y se neutralizó por adición de carbonato sódico sólido. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así la 7-nitro-1,2,3,4 tetrahydroquinolina (6,14 g) en forma de un aceite; RMN^1H : (CDCl₃) 1,95 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (d, 1H).

Usando un procedimiento análogo al descrito en el segundo párrafo de la parte del ejemplo 13 que se refiere a la preparación de materiales de partida, la 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se convirtió en la 7-amino-N-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

[23] RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,75 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,35 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 5,7 (s, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,95 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 559.

Ejemplo 19

N-(3-isopropilisoxazol-5-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida

Una mezcla de ácido 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético (0,3 g) y cloruro de oxalilo (3,73 ml) se calentó a 60°C durante 30 min. Se evaporó el exceso de cloruro de oxalilo. Se añadió piridina (0,43 ml) a una mezcla agitada de cloruro de 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetilo así obtenido, 5-amino-3-isopropilisoxazol (0,148 g) y cloruro de metileno (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título (0,183 g); RMN^1H : (DMSO_{d6}) 1,89 (d, 6H), 2,92 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 11,83 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 449.

El 5-amino-3-isopropilisoxazol usado como material de partida se preparó como sigue:

Una mezcla de 4-metil-3-oxopentanonitrilo (2 g), hidroxilamina (disolución al 50% en agua, 7,21 ml) y etanol (6 ml)

se calentó a 60°C durante 12 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando mezclas polares crecientes de cloruro de metileno y metanol como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido (0,355 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,12 (d, 6H), 2,75 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 6,45 (s an., 2H).

Ejemplo 20

5 N-(3-etilisoazol-5-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 19, se hizo reaccionar el cloruro de 2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetilo con 5-amino-3-etilisoazol. Se obtuvo así el compuesto del título con 55% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,16 (t, 3H), 2,56 (q, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,16 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 435.

10 El 5-amino-3-etilisoazol usado como material de partida se preparó como sigue:

Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte del ejemplo 19 que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar el 3-oxopentanitrilo con hidroxilamina para dar el material de partida requerido con 47% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,1 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 4,81 (s, 1H), 6,47 (s an., 2H).

Ejemplo 21

15 (2R)-2-amino-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)acetamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido (2R)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético con 2-amino-3,4-dimetiltiazol para dar la (2R)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)acetamida con 72% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,4 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,46 (s an., 1H), 20 7,29 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,53 (s, 1H), 12,22 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 566.

Una mezcla del material así obtenido (0,16 g), ácido trifluoroacético (4 ml) y cloruro de metileno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. la mezcla resultante se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y etanol 4:1. Se añadió una resina de poliestireno básica (resina de metilpoliestireno-carbonato; 0,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo así el compuesto del título (0,062 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,14 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,67 (s, 1H), 25 7,26 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 466.

El ácido (2R)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

Una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,8 g) en 1,4-dioxano se añadió a una mezcla de D(-)-4-hidroxifenilglicina (3,34 g), bicarbonato sódico (1,68 g) y agua (33 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se lavó con éter dietílico. La disolución acuosa se acidificó a pH 2,5 por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico así obtenido se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se obtuvo así el ácido (2R)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acético en forma de un sólido (5,88 g); RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,38 (s, 9H), 4,94 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 35 9,43 (s an., 1H); Espectro de masas: M-H⁻ 266.

Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [1] bajo el ejemplo 8 que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina con ácido (2R)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acético. El material así obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de disolventes de una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo de 1:1 a una mezcla de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol 10:10:1 como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido con 64% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,39 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,88 (s an., 1H), 7,2 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 456.

Ejemplo 22

(2S)-2-amino-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)acetamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar el ácido (2S)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético con 2-amino-3,4-dimetiltiazol para dar la (2S)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)acetamida con 84% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 1,41 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,46 (s an., 1H), 7,3 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,53 (s, 1H), 12,24 (s an., 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 566.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el segundo párrafo del ejemplo 21, se hizo reaccionar la (2S)-2-(*N*-terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)acetamida con ácido trifluoroacético para dar el compuesto del título con 34% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSO_d₆) 2,13 (s, 3H), 2,21 (s,

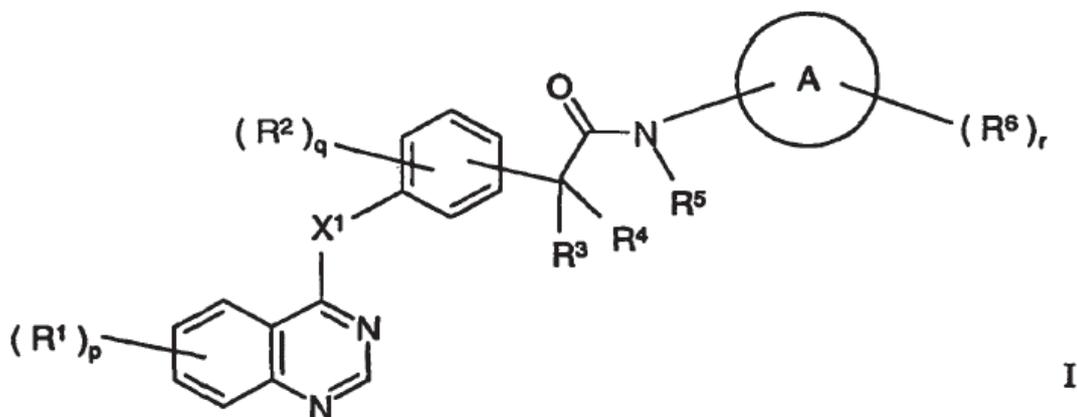
3H), 3,97 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,64 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 8,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 466.

El ácido (2S)-2-(*N-terc*-butoxicarbonilamino)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acético usado como material de partida se preparó como sigue:

- 5 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte del ejemplo 21 que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la L-(+)-4-hidroxifenilglicina con dicarbonato de di-*terc*-butilo para dar el ácido (2S)-2-(*N-terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acético con 100% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSOd₆) 1,38 (s, 9H), 4,94 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 9,43 (s an., 1H); Espectro de masas: M-H⁺ 266.
- 10 Usando un procedimiento análogo al descrito en la parte de la Nota [1] bajo el ejemplo 8 que se refiere a la preparación de materiales de partida, se hizo reaccionar la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina con ácido (2S)-2-(*N-terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acético. El material así obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente de disolventes de una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo 1:1 a una mezcla de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol 10:10:1 como eluyente. Se obtuvo así el material de partida requerido con 34% de rendimiento; RMN ¹H: (DMSOd₆) 1,39 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,84 (m, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); Espectro de masas: M+H⁺ 456.
- 15

REIVINDICACIONES

1.- Un derivado de quinazolina de fórmula I



en la que

5 X^1 es O o $N(R^7)$ en el que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-8);

p es 0, 1, 2 ó 3;

cada grupo R^1 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), alquilo (C1-6)tio, alquilo (C1-6)sulfino, alquilo (C1-6)sulfonilo, alquilo (C1-6)amino y di-[alquilo (C1-6)]amino, o de un grupo de fórmula:

Q^1-X^2-

en la que X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, $N(R^8)$, CO, $CON(R^8)$, $N(R^8)CO$, $OC(R^8)_2$ y $N(R^8)C(R^8)_2$, en los que cada R^8 es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^1 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquilo (C3-8)-alquilo (C1-6), cicloalqueno (C3-8), cicloalqueno (C3-8)-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclo o heterociclo-alquilo (C1-6),

y en el que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterociclo en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), alquilo (C1-6)tio, alquilo (C1-6)sulfino, alquilo (C1-6)sulfonilo, alquilo (C1-6)amino, di-[alquilo (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)carbonilo, alcanoilo (C2-6), alcanoilo (C2-6)amino, N -alquilo (C1-6)-carbamoilo, N,N -di-[alquilo (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6)amino, N -alquilo (C1-6)-alcanoilo (C2-6)amino, N -alquilo (C1-6)ureido, N' -alquilo (C1-6)ureido, N,N' -di-[alquilo (C1-6)]ureido, N,N' -di-[alquilo (C1-6)]ureido, N,N,N' -tri-[alquilo (C1-6)]ureido, N -alquilo (C1-6)sulfamoilo, N,N -di-[alquilo (C1-6)]sulfamoilo, alcano (C1-6)sulfonilamino y N -alquilo (C1-6)-alcano (C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:

$-X^3-R^9$

en la que X^3 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{10})$, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R^9 es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)tio-alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)sulfino-alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)sulfonilo-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)amino-alquilo (C1-6), di-[alquilo (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), alcanoilo (C2-6)amino-alquilo (C1-6), N -alquilo (C1-6)-alcanoilo (C2-6)amino-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)carbonilamino-alquilo (C1-6), ureido-alquilo (C1-6), N -alquilo (C1-6)ureido-alquilo (C1-6), N' -alquilo (C1-6)ureido-alquilo (C1-6), N,N' -di-[alquilo (C1-6)]ureido-alquilo (C1-6), N,N' -di-[alquilo (C1-6)]ureido-alquilo (C1-6) o N,N,N' -tri-[alquilo (C1-6)]ureido-alquilo (C1-6), o de un grupo de fórmula:

$-X^4-Q^2$

en la que X^4 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{11})$, en el que R^{11} es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q^2 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclo o heterociclo-alquilo (C1-6) que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8) y alcoxi (C1-6),

y en el que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclo en un sustituyente en R^1 opcionalmente lleva un grupo alquilendioxi (C1-3),

y en el que cualquier grupo heterocíclico en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R^1 opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionados de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoiloxi (C2-6), alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N,N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino,

10 y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alquileo (C2-6) en un sustituyente R^1 están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹²), CO, CH(OR¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, N(R¹²)CON(R¹²), SO₂N(R¹²), N(R¹²)SO₂, CH=CH y C≡C en los que R¹² es hidrógeno o alquilo (C1-8), o cuando el grupo insertado es N(R¹²), R¹² también puede ser alcanoilo (C2-6);

q es 0, 1 ó 2;

15 cada grupo R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)amino y di-[alquil(C1-6)]amino;

el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹);

R^3 es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8);

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8) o un grupo de la fórmula:

20 $-X^5-R^{13}$

en la que X⁵ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁴), en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹³ es hidrógeno, alquilo (C1-8), halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), carbamoil-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoil-alquilo(C1-6), alcoxil(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6);

25

o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo (C3-8);

R^5 es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), o alquino (C2-8) o un grupo de fórmula:

$-X^6-R^{15}$

30 en la que X⁶ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁶), en el que R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹⁵ es halógeno-alquilo(C1-6), hidroxilo-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6) o ciano-alquilo(C1-6);

el anillo **A** es un anillo de arilo monocíclico de 6 miembros o bicíclico de 10 miembros, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 9 ó 10 miembros, con hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

35 **r** es 0, 1, 2 ó 3; y

cada grupo R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanoilo (C2-6), alcanoiloxi (C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanoil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:

40

$-X^7-R^{17}$

en la que X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁸), en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R¹⁷ es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)-alcanoil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), carboxi-alquilo(C1-6), alcoxi(C1-6)carbonil-alquilo(C1-6), carbamoil-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoil-alquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoil-alquil(C1-6)sulfamoil-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)sulfamoil-alquilo(C1-6), *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoil-alquilo(C1-6), ureido-alquilo(C1-6), *N*-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6),

50

N'-alquil(C1-6)ureido-alquilo(C1-6), *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6),
N,N'-di-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido-alquilo(C1-6), alcano(C1-6)sulfonilamino-
 alquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino-alquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:



5 en la que X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁹), CO, CH(OR¹⁹), CON(R¹⁹), N(R¹⁹)CO, N(R¹⁹)CON(R¹⁹), SO₂N(R¹⁹), N(R¹⁹)SO₂, C(R¹⁹)₂O, C(R¹⁹)₂S y C(R¹⁹)₂N(R¹⁹), en los que cada R¹⁹ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q³ es arilo, aril-alquilo(C1-6), cicloalquilo (C3-8), cicloalquil(C3-8)-alquilo(C1-6), cicloalqueno (C3-8), cicloalquenoil(C3-8)-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterocicliil-alquilo(C1-6),

10 o dos grupos R⁶ juntos forman un grupo bivalente que abarca posiciones adyacentes del anillo en el Anillo A, seleccionado de OC(R²⁰)₂O, OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂O, OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, OC(R²⁰)₂N(R²¹), N(R²¹)C(R²⁰)₂N(R²¹), N(R²¹)C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, N(R²¹)C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂C(R²⁰)₂, OC(R²⁰)₂C(R²⁰)₂N(R²¹), C(R²⁰)₂N(R²¹)C(R²⁰)₂, CO.N(R²⁰)C(R²⁰)₂, N(R²⁰)CO.C(R²⁰)₂, N(R²¹)C(R²⁰)₂CO, CO.N(R²⁰)CO, N(R²¹)N(R²⁰)CO, N(R²⁰)CO.N(R²⁰), O.CO.N(R²⁰), O.CO.C(R²⁰)₂ y CO.OC(R²⁰)₂ en los que cada R²⁰ es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8) o alquenoil (C2-8), y en los que R²¹ es hidrógeno, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquenoil (C2-8) o alcanilo (C2-6),

y en los que cualquier grupo arilo, cicloalquilo (C3-8), cicloalqueno (C3-8), heteroarilo o heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquenoil (C2-8), alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquenoiloxi (C2-6), alquiloiloxi (C2-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfino, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, alcanilo (C2-6), alcaniloiloxi (C2-6), *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcaniloil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcaniloil(C2-6)amino, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino, o de un grupo de fórmula:



en la que X⁹ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R²³), en el que R²³ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y R²² es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxilo-alquilo (C1-6), mercapto-alquilo (C1-6), alcoxi(C1-6)-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)tio-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)sulfonil-alquilo(C1-6), ciano-alquilo(C1-6), amino-alquilo(C1-6), alquil(C1-6)amino-alquilo(C1-6), di-[alquil(C1-6)]amino-alquilo(C1-6), alcaniloil(C2-6)amino-alquilo(C1-6) o *N*-alquil(C1-6)-alcaniloil(C2-6)amino-alquilo(C1-6), o de un grupo de fórmula:



en la que X¹⁰ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R²⁴), en el que R²⁴ es hidrógeno o alquilo (C1-8), y Q⁴ es arilo, aril-alquilo(C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C1-6), heterociclilo o heterocicliil-alquilo(C1-6), que opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (C1-8) y alcoxi(C1-6),

y en el que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva un grupo alquilendioxi (C1-3),

y en el que cualquier grupo heterociclilo en un grupo R⁶ opcionalmente lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

40 y en el que cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo R⁶ opcionalmente lleva en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-8) y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, alqueno (C2-8), alquenoil (C2-8), alcoxi(C1-6), alquil(C1-6)tio, alquil(C1-6)sulfino, alquil(C1-6)sulfonilo, alquil(C1-6)amino, di-[alquil(C1-6)]amino, alcoxi(C1-6)carbonilo, *N*-alquil(C1-6)carbamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]carbamoilo, alcanilo (C2-6), alcaniloiloxi (C2-6), alcaniloil(C2-6)amino, *N*-alquil(C1-6)alcaniloil(C2-6)amino, *N'*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)ureido, *N,N'*-di-[alquil(C1-6)]ureido, *N,N',N'*-tri-[alquil(C1-6)]ureido, *N*-alquil(C1-6)sulfamoilo, *N,N*-di-[alquil(C1-6)]sulfamoilo, alcano(C1-6)sulfonilamino y *N*-alquil(C1-6)-alcano(C1-6)sulfonilamino,

50 y en el que los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena de alqueno (C2-6) en un grupo R⁶ están opcionalmente separados por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R²⁵), N(R²⁵)CO, CON(R²⁵), N(R²⁵)CON(R²⁵), CO, CH(OR²⁵), N(R²⁵)SO₂, SO₂N(R²⁵), CH=CH y C≡C, en los que R²⁵ es hidrógeno o alquilo (C1-8), o cuando el grupo insertado es N(R²⁵), R²⁵ también puede ser alcanilo (C2-6);

o una de sus sales, solvatos o ésteres escindibles in vivo, ésteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

2.- Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que X¹ es O.

- 3.- Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el Anillo A es un anillo de arilo monocíclico de 6 miembros o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros con hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.
- 4.- Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que r es 1, 2 ó 3 y cada grupo R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo (C1-8), alqueno (C2-8), alquino (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6) amino, di-[alquil (C1-6)] amino, alcanoilamino (C2-C6) y N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6) amino.
- 5.- Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
- X¹ es O;
- p es 2 y el primer grupo R¹ es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R¹ está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxi-pirrolidin-1-il]etoxi, 3-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxi-pirrolidin-1-il]propoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolino-propoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-3-iletexi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)etoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-isobutirilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)butoxi, 2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi, 3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi, 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi, 3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 3-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi;
- q es 0;
- el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹); cada uno de R³ R⁴ y R⁵ es hidrógeno;
- el Anillo A es un anillo de fenilo o piridilo; y
- r es 1 ó 2 y un grupo R⁶ está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)), y cada grupo R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino,
- o el primer grupo R⁶ está situado en la posición 3 ó 4 (con respecto al grupo CON(R⁵)) y se selecciona de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo,
- y en el que cualquier grupo heterociclilo en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino,
- y cualquier segundo grupo R⁶ que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.
- 6.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:
- X¹ es O;
- p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7 y se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfonietoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;
- q es 0 o q es 1 y el grupo R² es fluoro, cloro, metilo o metoxi;
- el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹); cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A es fenilo; y

5 r es 1 ó 2 y el primer grupo R⁶ está situado en la posición 3 (con respecto al grupo CON(R⁵)) y se selecciona de hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, N-etil-N-metilaminometilo, N-ciclopropil-N-metilaminometilo, 2-furilmetilaminometilo, pirrolilmetilaminometilo, piridilmetilaminometilo, azetidilmetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo y homopiperazinilmetilo,

y cualquier segundo grupo R⁶ que esté presente se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo;

10 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

7.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

- X¹ es O;

15 p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7 y se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

q es 0 o q es 1 y el grupo R² es fluoro, cloro, metilo o metoxi;

el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹); cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

20 el Anillo A es piridilo; y

25 r es 0, 1 ó 2 y cada grupo R⁶ que está presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, dimetilamino, N-ciclopropil-N-metilamino, acetilo, hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, N-etil-N-metilaminometilo, N-ciclopropil-N-metilaminometilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo y piperazin-1-ilmetilo,

y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente metilo o etilo;

30 o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

8.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

- X¹ es O;

35 p es 2 y los grupos R¹, que pueden ser iguales o diferentes, están situados en las posiciones 6 y 7 y se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

q es 0 o q es 1 y el grupo R² es fluoro, cloro, metilo o metoxi;

el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹); cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A se selecciona de tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo y pirazolilo; y

40 r es 0, 1 ó 2 y cada grupo R⁶ que está presente se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, dimetilamino, N-ciclopropil-N-metilamino, acetilo, hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, ciclopropilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, N-etil-N-metilaminometilo, N-ciclopropil-N-metilaminometilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetil, morfolinometilo, piperidinometilo y piperazin-1-ilmetilo,

y en el que cualquier grupo heterocíclico en el grupo R⁶ opcionalmente lleva un sustituyente metilo o etilo;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo

farmacéuticamente aceptable.

9.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

- X¹ es O;

p es 2 y el primer grupo R¹ es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R¹ está situado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi y 2-metoxietoxi;

q es 0 o q es 1 y el grupo R² es fluoro;

el grupo -C(R³)(R⁴)-CON(R⁵) está situado en la posición 4 (con respecto al grupo X¹); cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno;

el Anillo A es 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 3-pirazolilo o 4-pirazolilo; y

r es 0, 1 ó 2 y cada grupo R⁶ que está presente se selecciona de fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi y acetilo;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

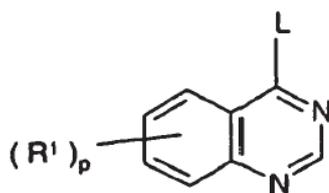
10.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

N-(6-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(6-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(5-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[3-fluoro-4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(4-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(4-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(4-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-[6,7-di-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(4-dimetilaminopiridin-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]acetamida,
N-(4-metiltiazol-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(4-metiltiazol-2-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(4-metiltiazol-2-il)-2-[4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(5-metiltiazol-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(5-metiltiazol-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]acetamida,
N-(5-metiltiazol-2-il)-2-[4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(5-metilisoxazol-3-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida,
N-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(1-etilpirazol-3-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(1-metilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(1-etilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(1-etilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]acetamida,
N-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida,
N-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida y
N-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[4-[7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi]fenil]acetamida;

o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

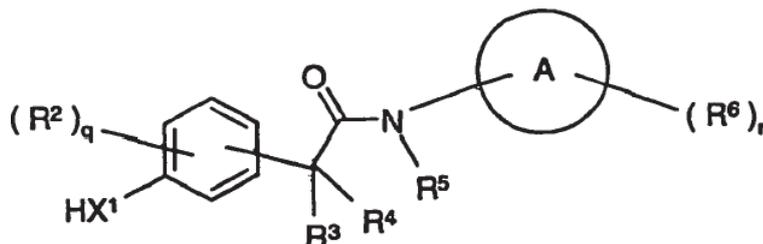
11.- Un procedimiento para preparar un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) la reacción de una quinazolina de fórmula II



II

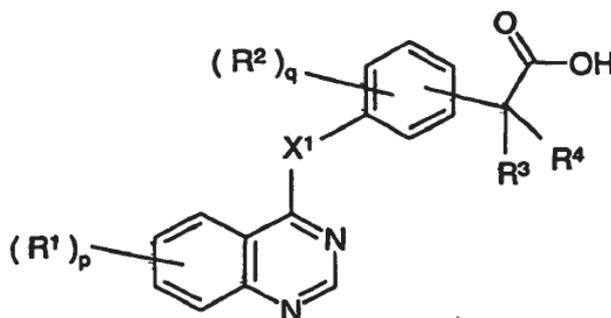
en la que L es un grupo desplazable y p y R¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con una fenilacetamida de fórmula III



III

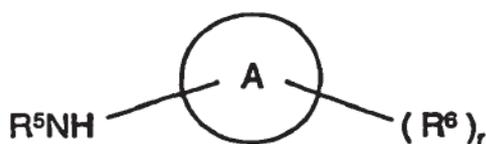
5 en la que X¹, q, R², R³, R⁴, R⁵, el Anillo A, r y R⁶ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y después se elimina cualquier grupo protector que esté presente;

(b) el acoplamiento de una quinazolina de fórmula VII



VII

10 o un derivado reactivo de la misma, en la que p, R¹, X¹, q, R², R³ y R⁴ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con una amina de fórmula VI



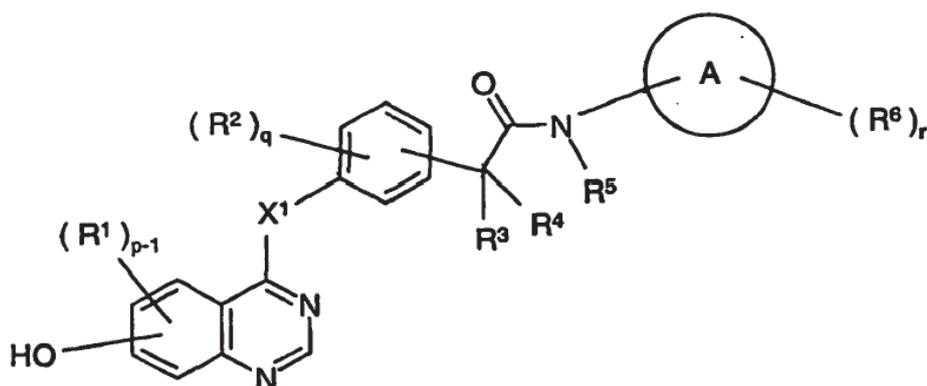
VI

15 en la que R⁵, el Anillo A, r y R⁶ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, después de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente;

(c) para la producción de aquellos compuestos de fórmula I en la que al menos un grupo R¹ es un grupo de fórmula



20 en la que Q¹ es un grupo aril-alquilo(C1-6), cicloalquil(C3-7)-alquilo(C1-6), cicloalquénil(C3-7)-alquilo(C1-6), heteroaril-alquilo(C1-6) o heterociclil-alquilo(C1-6) o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y X² es un átomo de oxígeno, el acoplamiento de una quinazolina de fórmula VIII



en la que cada uno de p , R^1 , X^1 , q , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , el Anillo A, r y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con un alcohol adecuado en el que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, después de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente;

(d) para la producción de aquellos compuestos de fórmula I en la que R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que X^7 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y R^{17} es un grupo alquilo (C1-6) sustituido con amino, la reacción de un compuesto de fórmula I en la que un grupo R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que R^{17} es un grupo alquilo (C1-6) sustituido con halógeno con una amina adecuada o con un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno; o

(e) para la producción de aquellos compuestos de fórmula I en la que un grupo R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que X^7 tiene los significados definidos en la reivindicación 1 y R^{17} es un grupo alquilo (C1-6) sustituido con amino, la aminación reductora de un compuesto de fórmula I en la que un grupo R^6 es un grupo de fórmula $-X^7-R^{17}$ en la que R^{17} es un grupo formilo o alcanilo (C2-6);

y cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de fórmula I, se puede obtener por reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido adecuado;

y cuando se requiere un éster escindible in vivo, éter escindible in vivo o amida escindible in vivo farmacéuticamente aceptable, de un derivado de quinazolina de fórmula I, se puede obtener usando un procedimiento convencional.

12. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de un derivado de quinazolina de fórmula I, o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de trastornos de proliferación celular o en el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis y/o permeabilidad vascular.

14. Un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de fórmula I como se define en la reivindicación 1, y un agente antitumoral adicional seleccionado de:

- (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica;
- (ii) agentes citostáticos;
- (iii) agentes anti-invasión;
- (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento;
- (v) otros agentes antiangiogénicos;
- (vi) agentes de daño vascular;
- (vii) terapias antisentido;
- (viii) procedimientos de terapia génica; y
- (ix) procedimientos de inmunoterapia;

para el tratamiento conjunto del cáncer.

15. Un derivado de quinazolina de fórmula I, que es la *N*-(5-metiliazol-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

16.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, que es la *N*-(3-etilisoxazol-5-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-

iloxi)fenil]acetamida o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

5 17.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, que es la *N*-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.

18.- Un derivado de quinazolina de fórmula I, que es la *N*-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[4-(6-metoxi-7-[2-hidroxietoxi]quinazolin-4-iloxi)fenil]acetamida o una de sus sales, solvatos, ésteres escindibles in vivo, éteres escindibles in vivo o amidas escindibles in vivo farmacéuticamente aceptable.