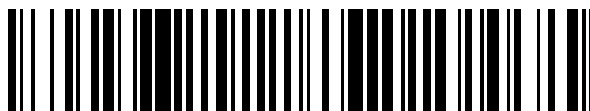


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 339**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/93** (2006.01)  
**C07D 239/94** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2003 E 10183590 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2277867**

54 Título: **Compuestos, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**15.07.2002 US 396269 P**  
**13.02.2003 US 447212 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.04.2013**

73 Titular/es:

**SYMPHONY EVOLUTION, INC. (100.0%)**  
**7361 Calhoun Place, Suite 325**  
**Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**RICE, KENNETH D. y**  
**PETO, CSABE J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 400 339 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

Compuestos, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso en el tratamiento del cáncer

### Antecedentes de la invención

#### Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos para modular la actividad enzimática de proteína quinasas para modular actividades celulares tales como la proliferación, diferenciación, muerte celular programada, migración y quimioinvasión. Incluso más específicamente, la invención se refiere a quinazolininas que inhiben, regulan y/o modulan las rutas de transducción de señales de receptores de quinasa relacionados con cambios en las actividades celulares como se ha mencionado anteriormente, a las composiciones que contienen estos compuestos, 10 y a los métodos de utilización de los mismos para tratar enfermedades y afecciones dependientes de quinasas.

#### Compendio de la técnica relacionada

15 Las mejoras en la especificidad de los agentes utilizados para tratar el cáncer tienen un interés considerable debido a los beneficios terapéuticos que se harían realidad si se pudieran reducir los efectos secundarios asociados con la administración de estos agentes. Tradicionalmente, las drásticas mejoras en el tratamiento del cáncer están asociadas con la identificación de agentes terapéuticos que actúan a través de mecanismos novedosos.

20 Las proteína quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de las proteínas, en particular, de los grupos hidroxilo de los residuos de tirosina, serina y treonina de las proteínas. Las consecuencias de esta actividad aparentemente simple son asombrosas; diferenciación y proliferación celulares; esto es, virtualmente todos los aspectos de la vida celular dependen de un modo u otro de la actividad proteína quinasa. Además, la actividad proteína quinasa anómala ha sido relacionada con una multitud de trastornos, que oscilan de enfermedades que no amenazan la vida tales como la psoriasis a enfermedades extremadamente virulentas tales como el glioblastoma (cáncer de cerebro).

Las proteína quinasas se han clasificado como de tipo receptor o de tipo no receptor. Las tirosina quinasas de tipo receptor tienen un dominio extracelular, uno transmembrana, y uno intracelular, mientras las tirosina quinasas de tipo no receptor son completamente intracelulares.

25 Las tirosina quinasas de tipo receptor están formadas por un gran número de receptores transmembrana con una actividad biológica diversa. De hecho, se han identificado aproximadamente veinte subfamilias diferentes de tirosina quinasas de tipo receptor. Una subfamilia de tirosina quinasas, denominada subfamilia HER, está formada por EGFR (HER1), HER2, HER3, y HER4. Los ligandos de esta subfamilia de receptores identificados hasta ahora incluyen el factor de crecimiento epitelial, TGF alfa, anfirregulina, HB-EGF, betacelulina y herregulina. Otra subfamilia de estas 30 tirosina quinasas de tipo receptor es la subfamilia de la insulina, que incluye INS-R, IGF-IR, e IR-R. La subfamilia de PDGF incluye los receptores de PDGF alfa y beta, CSFIR, c-kit y FLK-II. Adicionalmente existe la familia FLK, que está formada por el receptor del dominio de inserción de la quinasa (KDR), quinasa de hígado fetal 1 (FLK-1), quinasa de hígado fetal 4 (FLK-4) y tirosina quinasa 1 de tipo fms (flt-1). Las familias PDGF y FLK se consideran normalmente juntas debido a las similitudes de los dos grupos. Para una discusión detallada de las tirosina quinasas de tipo receptor, véase Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994, que se incorpora a la presente como referencia a 35 todos los efectos.

40 El tipo no receptor de las tirosina quinasas también está formado por numerosas subfamilias, que incluyen Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas subfamilias se subdivide adicionalmente en receptores variables. Por ejemplo, la subfamilia Src es una de las más grandes e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, y Yrk. La subfamilia de enzimas Src se ha relacionado con la oncogénesis. Para una discusión más detallada del tipo no receptor de las tirosina quinasas, véase Bolen, Oncogene, 8:2025-2031 (1993), que se incorpora a la presente como referencia a todos los efectos.

45 Puesto que las proteína quinasas y sus ligandos juegan papeles críticos en las diferentes actividades celulares, la desregulación de la actividad enzimática de las proteína quinasas puede conducir a la alteración de las propiedades celulares, tales como el crecimiento celular incontrolado asociado con el cáncer. Además de las indicaciones oncológicas, la señalización alterada de las quinasas está implicada en otras numerosas enfermedades patológicas. Estas incluyen, pero no se limitan a: trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, y enfermedades degenerativas. Por lo tanto, tanto las proteína quinasas receptoras como las no receptoras son dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos de molécula pequeña.

50 Un objetivo particularmente atractivo para el uso terapéutico de la modulación de la quinasa hace referencia a indicaciones oncológicas. Por ejemplo, se ha demostrado que la modulación de la actividad proteína quinasa para el tratamiento del cáncer es satisfactoria con la aprobación de la FDA de Gleevec® (mesilato de imatinib, producido por Novartis Pharmaceutical Corporation de East Hanover, NJ) para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (CML) y cánceres de estroma gastrointestinal (GIST). Gleevec es un inhibidor de quinasa c-Kit y Abl.

La modulación (concretamente la inhibición) de la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares clave necesarios para el crecimiento y la supervivencia de los tumores (Matter A. Drug Disc Technol 2001 6, 1005-1024), es una meta atractiva para el desarrollo de fármacos de molécula pequeña. La terapia anti-angiogénica representa un enfoque potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con la vascularización desregulada, incluyendo enfermedad isquémica de la arteria coronaria, retinopatía diabética, psoriasis y artritis reumatoide. También son deseables agentes antiproliferativos celulares para ralentizar o detener el crecimiento de los tumores.

Hennequin L. F. et al (1999, J. Med. Chem. 42, 5369-5389) describen derivados de 4-anilinoquinazolina que son inhibidores de tirosina quinasa receptoras y han sido desarrollados como agentes potenciales para el tratamiento de enfermedades angioproliferativas tales como el cáncer.

La inhibición de la transducción de la señal de EGF, VEGF y efrina evitará la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares clave para el crecimiento y la supervivencia de los tumores (Matter A. Drug Disc Technol 2001 6, 1005-1024). Los receptores de VEGF son dianas descritas anteriormente para la inhibición de moléculas pequeñas.

Los receptores de Eph comprenden la familia más grande de tirosina quinasa receptoras y se dividen en dos grupos, EphA y EphB, basándose en su homología de secuencia. Los ligandos para los receptores de Eph son las efrinas, que están ancladas a la membrana. Los ligandos de efrina A se unen preferentemente a receptores de EphA mientras los ligandos de efrina B se unen a los receptores de EphB. La unión de efrina a los receptores de Eph provoca la autofosforilación del receptor y requiere típicamente una interacción célula-a-célula puesto que tanto el receptor como el ligando están unidos a la membrana.

La expresión en exceso de los receptores de Eph se ha vinculado al incremento de proliferación celular en una variedad de tumores (Zhou R 1998 Pharmacol Ther. 77, 151-181; Kiyokawa E, Takai S, Tanaka M et al 1994 Cancer Res 54, 3645-3650; Takai N Miyazaki T, Fujisawa K, Nasu K y Miyakawa. 2001 Oncology reports 8, 567-573). La familia de tirosina quinasa receptoras de Eph y sus efrinas ligando juegan papeles importantes en una variedad de procesos durante el desarrollo embrionario y también en la angiogénesis patológica y potencialmente en la metástasis. Por lo tanto la modulación de la actividad quinasa receptora de Eph debe proporcionar medios para tratar o prevenir estados de enfermedad asociados con la proliferación celular anómala tales como los descritos anteriormente.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1, erbB1) es parte de una familia de tirosina quinasa receptoras de la membrana plasmática que controlan el crecimiento, la proliferación y la apoptosis celular. El ligando para EGFR es el factor de crecimiento epidérmico y la desregulación de la ruta de transducción de la señal de EGFR ha sido implicada en la tumorigénesis y el progreso del cáncer haciendo de ella una diana clínicamente relevante para tratamientos anticancerosos novedosos (Dreves J et al 2003 Curr Drug Targets 4, 113-121; Ciardiello F y Tortora G. 2001 Clin. Cancer Res. 7, 2958-2970; Thomas M. 2002 Semin Onc. Nurs. 18, 20-27).

El EGFR es expresado en exceso en diferentes cánceres humanos especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas y glioblastomas. En estos cánceres, la expresión en exceso de EGFR está asociada comúnmente con una enfermedad avanzada y una escasa prognosis (Baselga J et al 1999 Semin. Oncol. 26, 78-83).

Por consiguiente, la identificación de los compuestos de molécula pequeña que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de la señal de las tirosina quinasa, concretamente las quinasa receptoras de efrina y EGFR, es deseable como medio para tratar o prevenir estados de enfermedad asociados con la proliferación celular anómala y es un objeto de esta invención.

### **Compendio de la invención**

La presente invención describe compuestos para modular la actividad quinasa, concretamente la actividad quinasa receptora de efrina (indicada en la presente memoria "efrina") y/o la actividad EGFR; también se describen métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por dicha actividad utilizando los compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos. Las enfermedades mediadas por efrina incluyen enfermedades caracterizadas en parte por la migración celular anómala y la invasión y la angiogénesis asociadas con el crecimiento tumoral. Las enfermedades mediadas por una transducción de la señal conducida por EGF incluyen, enfermedades caracterizadas por niveles anómalos de proliferación celular (esto es, crecimiento tumoral) y muerte celular programada (apoptosis). Las enfermedades mediadas tanto por efrina como por EGF incluyen enfermedades caracterizadas tanto por proliferación celular anómala como por angiogénesis que están asociadas con el crecimiento tumoral.

Los inhibidores que son selectivos para una quinasa concreta, por ejemplo efrina y EGFR, se describen en esta invención. No obstante, también se describen compuestos que inhiben, regulan y/o modulan las familias de tirosina quinasa receptoras de la transducción de señales, miembros de las familias, u otros conjuntos de quinasa relacionadas de otro modo. Dichas familias de quinasa relacionadas pueden incluir tirosina quinasa de tipo

receptor de las subfamilias de HER, FLK e insulina, que demuestran similitud tanto en la estructura como en la amplia función bioquímica. Por lo tanto, las quinazolininas descritas en la presente memoria incluyen moduladores de quinasa "de espectro selectivo". Los moduladores de quinasa "de espectro selectivo" se definen como quinazolininas descritas en la presente memoria que inhiben regulan y/o modulan la transducción de la señal a través de diferentes subfamilias de tirosina quinasa de tipo receptor incluyendo las de las subfamilias de tirosina quinasa receptoras de efrina y EGFR.

En otro aspecto, la invención describe métodos de escrutinio de moduladores de la actividad tirosina quinasa receptora, por ejemplo la actividad de efrina y EGFR. Los métodos comprenden la combinación de una composición de la invención, una tirosina quinasa receptora, y al menos un agente candidato y la determinación del efecto del agente candidato sobre la actividad quinasa.

En otro aspecto más, la invención también describe kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes cargados con uno o más de los ingredientes de los compuestos y/o composiciones farmacéuticos de la presente invención, incluyendo, uno o más moduladores de la actividad tirosina quinasa receptora como se describe en la presente memoria. Tales kits también pueden incluir, por ejemplo, otros compuestos y/o composiciones (por ejemplo, diluyentes, intensificadores de la penetración, lubricantes, y similares), uno o varios dispositivos para administrar los compuestos y/o las composiciones, e instrucciones por escrito en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de fármacos o productos biológicos, cuyas instrucciones también pueden reflejar la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración a seres humanos.

En otro aspecto más, la invención también describe un agente de diagnóstico que comprende un compuesto de la invención y, opcionalmente, coadyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estos y otros rasgos y ventajas de la presente invención se describirán con más detalle más abajo con referencia a los dibujos asociados. El alcance de la invención se define por medio de las reivindicaciones.

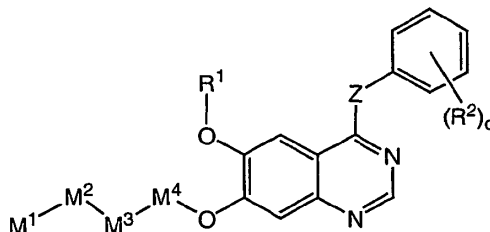
#### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos que pueden modular la actividad quinasa receptora, concretamente de efrina y EGFR, composiciones farmacéuticas de los mismos y tales compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina y N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina.

Las composiciones de la invención se utilizan para tratar enfermedades asociadas con actividades celulares anómalas y/o no reguladas. Los estados de enfermedad que se pueden tratar mediante los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria incluyen cáncer (comentado adicionalmente más adelante), trastornos inmunológicos tales como artritis reumatoide, enfermedades de injerto-anfitrión, esclerosis múltiple, psoriasis; enfermedades cardiovasculares tales como arterosclerosis, infarto de miocardio, isquemia, ictus y restenosis; otras enfermedades inflamatorias y degenerativas tales como enfermedades inter-intestinales, osteoartritis, degeneración macular, retinopatía diabética.

Se aprecia que en algunos casos las células pueden no estar en un estado hiper- o hipo-proliferativo y/o migratorio (estado anómalo) y todavía requerir tratamiento. Por ejemplo, durante la curación de heridas, las células pueden proliferar "normalmente", pero se puede desear una intensificación de la proliferación y la migración. Alternativamente, se puede desear la reducción de la tasa "normal" de proliferación y/o migración celular.

La presente invención describe un compuesto para modular la actividad tirosina quinasa de Fórmula I,



I

o una de sus sales, hidratos, o profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde,

R<sup>1</sup> es alquilo C1-C3 sustituido opcionalmente con entre uno y tres sustituyentes R<sup>50</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(=O)N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(=O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -C(=O)R<sup>3</sup>, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alqueno inferior sustituido opcionalmente, y alquino inferior sustituido opcionalmente;

R<sup>3</sup> es -H o R<sup>4</sup>;

- 5 R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo inferior sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterocicilalquilo inferior sustituido opcionalmente; o

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, cuando se toman junto con un nitrógeno común al que están anclados, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente dicho heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O, S, y P;

q es de cero a cinco;

Z se selecciona entre -OCH<sub>2</sub>-, -O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -N(R<sup>5</sup>)CH<sub>2</sub>-, y -NR<sup>5</sup>-;

R<sup>5</sup> es -H o alquilo inferior sustituido opcionalmente;

- 15 M<sup>1</sup> es -H, alquil(C1-C8)-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>- sustituido opcionalmente con R<sup>50</sup>, G(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-, o R<sup>53</sup>(R<sup>54</sup>)N(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-; en donde G es un heterociclilo de cinco a siete miembros saturado que contiene uno o dos heteroátomos saturados y sustituido opcionalmente con entre uno y tres sustituyentes R<sup>50</sup>; L<sup>1</sup> es -C=O- o -SO<sub>2</sub>-; L<sup>2</sup> es un enlace directo, -O-, o -NH-; y R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> son independientemente alquilo C1-C3 sustituido opcionalmente con entre uno y tres sustituyentes R<sup>50</sup>;

20 M<sup>2</sup> es un hidrocarbilo mono- o policíclico fusionado saturado o mono- o poliinsaturado C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> que contiene opcionalmente uno, dos, o tres heteroátomos anulares por anillo y sustituido opcionalmente con entre cero y cuatro sustituyentes R<sup>50</sup>; y

M<sup>3</sup> es -NR<sup>9</sup>-, -O-, o está ausente;

M<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o está ausente;

R<sup>9</sup> es -H o alquilo inferior sustituido opcionalmente;

- 25 R<sup>50</sup> es -H, halo, trihalometilo, -OR<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(=O)N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -C(=NR<sup>25</sup>)N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -C(=NR<sup>25</sup>)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, -NCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(=O)R<sup>3</sup>, alcoxi sustituido opcionalmente, alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo inferior sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterocicilalquilo inferior sustituido opcionalmente; o

dos de R<sup>50</sup>, cuando se toman juntos sobre el mismo carbono son oxo; o

- 30 dos de R<sup>50</sup>, cuando se toman junto con un carbono común al que están anclados, forman un espirociclilo de tres a siete miembros sustituido opcionalmente, dicho espirociclilo de tres a siete miembros sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O, S, y P; y

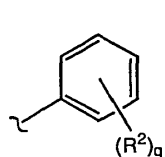
R<sup>25</sup> se selecciona entre -H, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>4</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alqueno inferior sustituido opcionalmente, y alquino inferior sustituido opcionalmente.

En un ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0024], en donde M<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-.

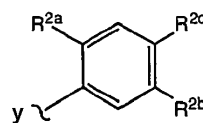
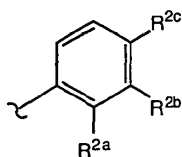
- 35 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0025], en donde Z es -NR<sup>5</sup>-.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0026], en donde R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>-.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0027], en donde



de I se selecciona entre:



y en donde R<sup>2a</sup> se selecciona entre -H, F, Cl, y Br; y R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre F, Cl, y Br.

- 40 En un ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0028], en donde M<sup>2</sup> es un heterociclilo de cinco a siete miembros monocíclico o un heteroarilo de cinco a seis miembros, cada uno sustituido opcionalmente con entre uno y tres de R<sup>50</sup>.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0029], en donde  $M^2$  se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tetrahidropiranilo, y oxazepanilo, cada uno sustituido opcionalmente con entre uno y tres de  $R^{50}$ .

- 5 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0030], en donde  $M^1$  se selecciona del grupo que consiste en -H, dimetilaminometilo, (4-metilpiperizin-1-il)metilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, y fenilmetilo.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0031], en donde

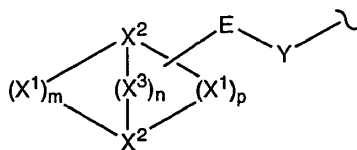


- 10 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0028], en donde  $M^1$  es un carbociclilo saturado de tres a siete miembros o un heterociclilo con uno o dos heteroátomos anulares, en donde cualquiera de los anteriormente mencionados están sustituidos opcionalmente con al menos uno de alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, hidroxialquilo C1-C3,  $R^{10}(R^{11})N-$ , e hidroxilo, siempre que no haya sustituciones de heteroátomos geminales; y en donde  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno independientemente alquilo C1-C3.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0033], en donde



- 15 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0024], en donde  $M^1$ - $M^2$ - $M^3$ - $M^4$ - juntos son según la fórmula II;



## II

en donde  $X^1$ ,  $X^2$ , y opcionalmente  $X^3$ , representan los átomos de un sistema anular puenteado saturado, dicho sistema anular puenteado saturado que contiene hasta tres heteroátomos anulares representados por cualquiera de  $X^1$ ,  $X^2$ , y  $X^3$ ; en donde,

- 20 cada  $X^1$  se selecciona independientemente entre  $-C(R^6)R^7-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_{0-2}-$ , y  $-NR^8-$ ;

cada  $X^2$  es independientemente un metino cabeza de puente sustituido opcionalmente con  $R^6$ , o un nitrógeno cabeza de puente;

cada  $X^3$  se selecciona independientemente entre  $-C(R^6)R^7-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)_{0-2}-$ , y  $-NR^8-$ ; siempre que, para  $X^1$ ,  $X^2$ , y  $X^3$ , no hay enlaces anulares nitrógeno-nitrógeno ni sustituciones di-nitrógeno geminales;

- 25 E se selecciona entre  $-NR^9-$ ,  $-O-$ , y está ausente;

Y es:

un conector alquileo C1-C3, entre el oxígeno de la posición 7 del sistema anular de quinazolina de I y cualquier E, o cuando E está ausente, cualquier átomo anular del sistema anular puenteado saturado excepto  $X^2$ , cuando  $X^2$  es un nitrógeno cabeza de puente; siempre que haya al menos dos átomos de carbono entre el oxígeno de la posición 7 del sistema anular de quinazolina de I y cualquier E, o cuando E está ausente, cualquier heteroátomo representado por  $X^1$ ,  $X^2$  o  $X^3$ ; o

- 30 Y está ausente, cuando Y está ausente, E también está ausente; dicho sistema anular puenteado saturado está anclado directamente al oxígeno de la posición 7 del sistema anular de quinazolina de I a través de un átomo de carbono de dicho sistema anular puenteado saturado;

- 35 m y p son cada uno independientemente entre uno y cuatro;

n es entre cero y dos, cuando n es cero, hay un enlace sencillo directo entre los dos  $X^2$  cabeza de puente;

$R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, -NCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo inferior sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heterocicilalquilo inferior sustituido opcionalmente; o

5

$R^6$  y  $R^7$ , cuando se toman juntos son oxo; o

$R^6$  y  $R^7$ , cuando se toman junto con un carbono común al que están anclados, forman un espirociclilo de tres a siete miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente dicho espirociclilo de tres a siete miembros sustituido opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O, S, y P; y

10

$R^8$  se selecciona entre R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, y -C(O)R<sup>3</sup>.

con la condición de que cuando Y es un conector alquilénico C1-C3; E está ausente, Z es -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-; R<sup>1</sup> es un alquilo C1-C3; R<sup>2</sup> es -H o halógeno; n = 0; y, los átomos, X<sup>1</sup>, de un puente del sistema anular puenteado saturado, cuando se combinan con ambos átomos cabeza de puente, X<sup>2</sup>, del sistema anular puenteado saturado, representan:

15

un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, y cualquier átomo, X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup>, de cualquiera de dicho anillo de pirrolidina o dicho anillo de piperidina está anclado a Y, en ese caso el otro puente de dicho sistema anular puenteado saturado no puede ser uno cualquiera de -OC(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(O)-, -OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, -OC(O)CH<sub>2</sub>NH-, -OC(O)CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>alquil)-, y -OC(O)CH<sub>2</sub>O-; o

20

un anillo de piperazina o un anillo de 4-(alquil C1-C4)-piperazina, y cualquier átomo, X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup>, de cualquiera de dicho anillo de piperazina o dicho anillo de 4-(alquil C1-C4)-piperazina está anclado a Y, en ese caso el otro puente de dicho sistema anular puenteado saturado, solo cuando está anclado a través de la posición 2 y la posición 3 de cualquiera de dicho anillo de piperazina o dicho anillo de 4-(alquil C1-C4)-piperazina, no puede ser uno de -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>- -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)-, y cualquiera de los dos puentes anteriormente mencionados sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C1-C2; o

25

un anillo de piperazina, y cualquier átomo, X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup>, de dicho anillo de piperazina está anclado a Y, en ese caso el otro puente de dicho sistema anular puenteado saturado, solo cuando está anclado a través de la posición 3 y la 4 de dicho anillo de piperazina, no puede ser uno de -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>- y cualquiera de los dos puentes anteriormente mencionados sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C1-C2, y solo cuando cualquiera de los dos puentes anteriormente mencionados están anclados a la posición 3 de dicho anillo de piperazina a través de su extremo izquierdo como se ha descrito anteriormente; o

30

un anillo de 2-oxomorfolina, anclado dicho anillo de 2-oxomorfolina a Y a través de su posición 4, en ese caso el otro puente de dicho sistema anular puenteado saturado, solo cuando está anclado a través de la posición 5 y la 6 de dicho anillo de 2-oxomorfolina, no puede ser uno de -(CH<sub>2</sub>)g-, -CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>-, en donde W es -O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -NH-, o -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- en donde g es 2, 3, o 4.

35

En un ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0035], en donde Z es -NR<sup>5</sup>.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0036], en donde R<sup>2</sup> se selecciona entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, y alquilo inferior sustituido opcionalmente.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0037], en donde R<sup>1</sup> es un alquilo C1-C3 no sustituido.

40

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0038], en donde el sistema anular puenteado saturado tiene una geometría seleccionada del grupo que consiste en [4,4,0], [4,3,0], [4,2,0], [4,1,0], [3,3,0], [3,2,0], [3,1,0], [3,3,3], [3,3,2], [3,3,1], [3,2,2], [3,2,1], [2,2,2], y [2,2,1].

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0039], en donde Y se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, y está ausente.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0040], en donde q = uno a tres.

45

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0041], en donde R<sup>5</sup> es -H.

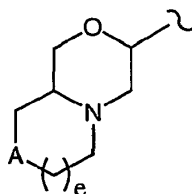
En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0042], en donde R<sup>1</sup> es metilo.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0043], en donde el sistema anular puenteado saturado tiene una geometría seleccionada del grupo que consiste en [4,4,0], [4,3,0], [4,2,0], [4,1,0], [3,3,0], [3,2,0], y [3,1,0].

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0044], en donde dicho sistema anular puenteado saturado contiene uno o dos nitrógenos anulares, dichos uno o dos nitrógenos anulares se seleccionan entre  $-NR^8$ , cuando  $X^1$ , y un nitrógeno cabeza de puente, cuando  $X^2$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0045], en donde E está ausente.

- 5 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0046], en donde dicho sistema anular puenteado saturado es según la fórmula III;



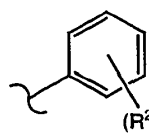
III

en donde A se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S(O)_{0-2}$ ,  $-NR^8$ , y está ausente; y e es 0 o 1.

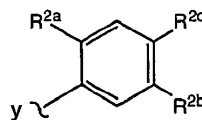
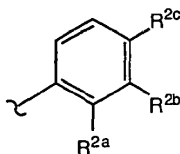
En otro ejemplo, el compuestos de sn según el párrafo [0047], en donde Y es  $-CH_2-$ .

- 10 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0048], en donde A se selecciona entre  $-NR^8$ , en donde  $R^8$  se selecciona entre  $-H$ , alquilo inferior sustituido opcionalmente,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)N(R^3)R^4$ ,  $-SO_2R^4$ , y  $-C(O)R^3$ ;  $-O-$ ; y está ausente.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0049], en donde



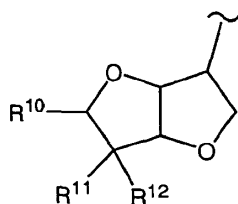
( $R^2$ )<sub>q</sub> de I se selecciona entre:



- 15 seleccionan cada uno independientemente entre F, Cl, y Br.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0050], en donde  $R^{2a}$  es F,  $R^{2b}$  es Cl, y  $R^{2c}$  es Cl o Br.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0044], en donde dicho sistema anular puenteado saturado es según la fórmula IV;



IV

- 20 en donde  $R^{10}$  se selecciona entre  $-H$ , alquilo sustituido opcionalmente, y  $-OR^{13}$ ; y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan cada uno independientemente entre  $-H$ ,  $-CF_3$ ,  $-F$ ,  $-N(R^3)R^4$ ,  $-N(C=O)R^3$ ,  $-N(R^3)SO_2R^3$ ,  $-S(O)_{0-2}R^{13}$ , y  $-OR^{13}$ ; o

$R^{10}$  se selecciona entre  $-H$ , y  $-OR^{13}$ ; y

$R^{11}$  y  $R^{12}$ , cuando se toman juntos, son oxo, exo-alquenoilo, o cuando se toman junto con el carbono al que están anclados, forman un espirociclilo de tres a siete miembros;

- 25  $R^{13}$  se selecciona entre  $-H$ ,  $-C(=O)R^4$ , alquilidino inferior sustituido opcionalmente, arilalquilidino inferior sustituido opcionalmente, heterociclilalquilidino inferior sustituido opcionalmente, alquilideno inferior sustituido opcionalmente, arilalquilideno inferior sustituido opcionalmente, heterociclilalquilideno inferior sustituido opcionalmente, alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilalquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilalquilo inferior sustituido opcionalmente, y heterociclilo sustituido opcionalmente;



o dos  $R^{13}$ , cuando se toman juntos, forman 1) un cetal espirocíclico correspondiente de  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y el carbono al que están anclados, cuando  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son ambos  $-OR^{13}$ , o 2) un cetal cíclico correspondiente de  $R^{10}$  y uno de  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , y los carbonos correspondientes a los que están anclados, cuando  $R^{10}$  es  $-OR^{13}$ , y al menos uno de  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es también  $-OR^{13}$ .

5 En otro ejemplo, los compuestos son según el párrafo [0052], en donde Y es  $-CH_2-$  o está ausente.

En otro ejemplo, los compuestos son según el párrafo [0053], en donde uno de  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es  $-OR^{13}$ , en donde  $R^{13}$  se selecciona entre  $-H$ ,  $-C(O)R^4$ , y alquilo inferior sustituido opcionalmente; y  $R^{10}$  y el otro de  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son ambos  $-H$ .

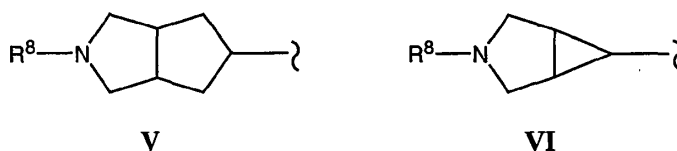
En otro ejemplo, los compuestos son según el párrafo [0053], en donde uno de  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es  $-F$ ; y  $R^{10}$  y el otro de  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son ambos  $-H$ .

10 En otro ejemplo, los compuestos son según el párrafo [0053], en donde  $R^{13}$  es un grupo alquilo que contiene al menos una sustitución con flúor.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0053], en donde q es dos o tres.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0057], en donde cada uno de  $R^2$  se selecciona independientemente entre  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_3$ , y  $-OR^{25}$ ; en donde  $R^{25}$  es metilo o arilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno a tres halógenos.

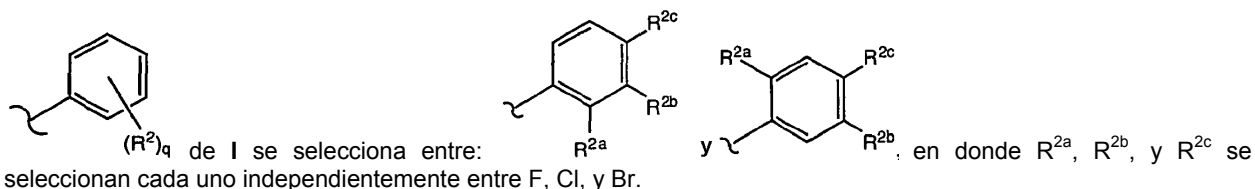
15 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0045], en donde dicho sistema anular puenteado saturado es según cualquier fórmula **V** o fórmula **VI**;



20 en donde  $R^8$  se selecciona entre  $-H$ , alquilo inferior sustituido opcionalmente,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)N(R^3)R^4$ ,  $-SO_2R^4$ , y  $-C(O)R^3$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0059], en donde Y es  $-CH_2-$  o está ausente.

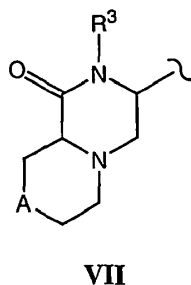
En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0060], en donde



25 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0061], en donde  $R^{2a}$  es  $F$ ,  $R^{2b}$  es  $Cl$ , y  $R^{2c}$  es  $Cl$  o  $Br$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0062], en donde  $R^8$  es metilo o etilo.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0046], en donde dicho sistema anular puenteado saturado es según la fórmula **VII**;



30 en donde A se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S(O)_{0-2}-$ ,  $-NR^8-$ ,  $-CR^6R^7-$ , y está ausente.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0064], en donde  $R^3$  se selecciona entre -H y alquilo sustituido opcionalmente.

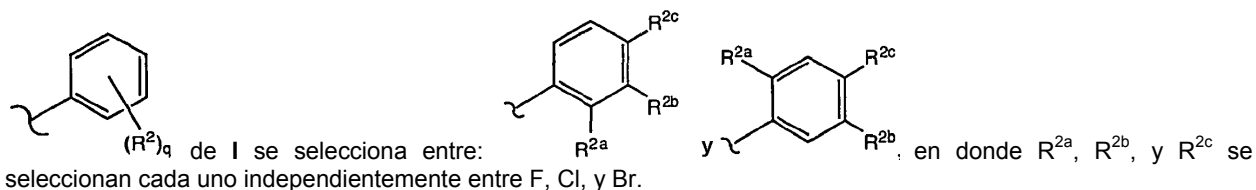
En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0065], en donde A es  $-C(R^6)R^7-$  o está ausente.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0066], en donde A es  $-CH_2-$  o está ausente.

5 En otro ejemplo, los compuestos son según el párrafo [0067], en donde Y es  $-CH_2-$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0068], en donde  $q = 3$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0069], en donde

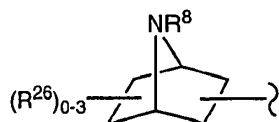


10 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0070], en donde  $R^{2a}$  es F,  $R^{2b}$  es Cl, y  $R^{2c}$  es Cl o Br.

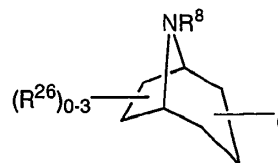
En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0043], en donde el sistema anular puentado saturado tiene una geometría seleccionada del grupo que consiste en [3,3,1], [3,2,1], y [2,2,1].

15 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0072], en donde dicho sistema anular puentado saturado contiene uno o dos nitrógenos anulares, dichos uno o dos nitrógenos anulares se seleccionan entre  $-NR^8-$ , cuando  $X^1$ , y un nitrógeno cabeza de puente, cuando  $X^2$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0073], en donde dicho sistema anular puentado saturado es según la fórmula VIII o fórmula IX;



VIII



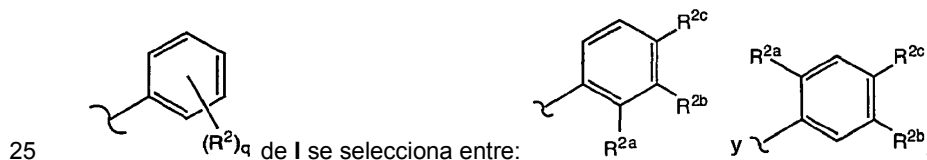
IX

20 en donde  $R^8$  se selecciona entre -H, alquilo inferior sustituido opcionalmente,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)N(R^3)R^4$ ,  $-SO_2R^4$ , y  $-C(O)R^3$ , y  $R^{26}$  es alquilo C1-C3.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0074], en donde Y es  $-CH_2CH_2-$ ; y E está ausente o es  $-N(R^9)-$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0075], en donde  $q = 3$ .

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0076], en donde



25  $R^{2b}$ , y  $R^{2c}$  se seleccionan cada uno independientemente entre F, Cl, y Br.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0077], en donde  $R^{2a}$  es F,  $R^{2b}$  es Cl, y  $R^{2c}$  es Cl o Br.

En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0078], en donde  $R^8$  es metilo o etilo.

30 En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0024], seleccionado de la Tabla 1; los compuestos de acuerdo con la invención se indican con un asterisco:

Tabla 1

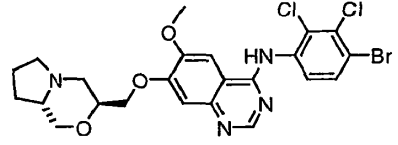
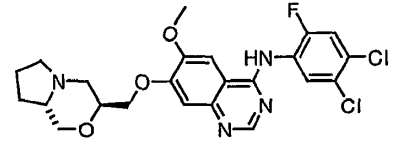
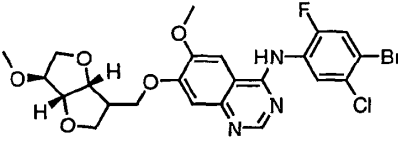
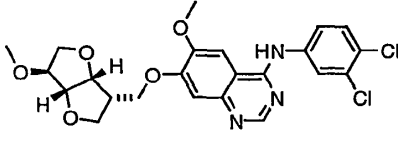
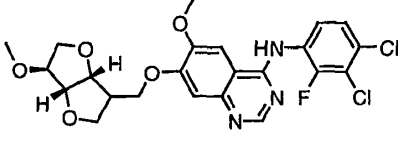
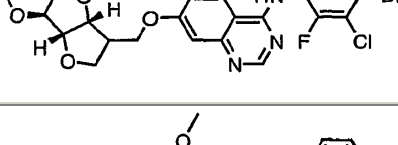
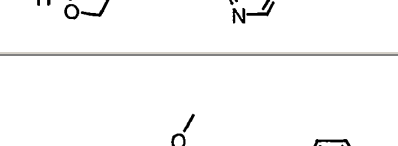
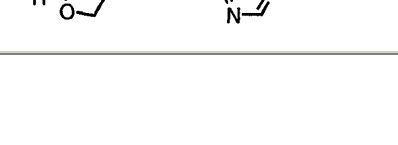
Entrada	Nombre	Estructura
1	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-(1-metiletil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
2	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-(1-metiletil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
3	7-((1(3aR,5r,6aS)-2-acetiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
4	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3aR,5r,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
5	(3aR,6aS)-5-((4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de etilo	
6	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-(metilsulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
7	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-etiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
8	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
9*	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
10	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
11	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
12	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
13	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
14	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
15	N-(3,4-diclorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

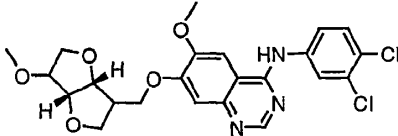
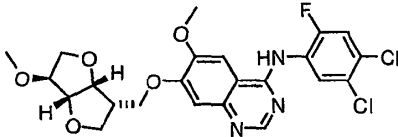
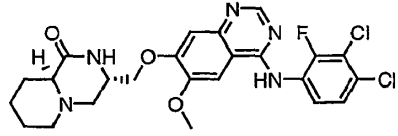
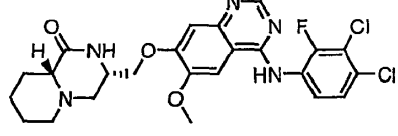
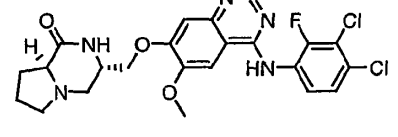
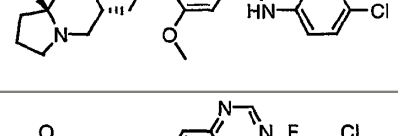
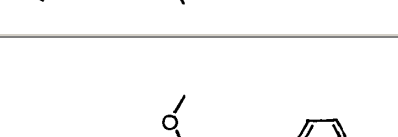
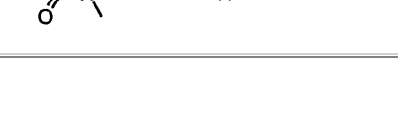
Entrada	Nombre	Estructura
16	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-etiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
17	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)quinazolin-4-amina	
18	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
19	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
20	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
21	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
22	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

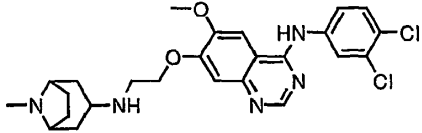
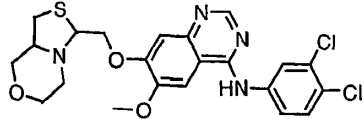
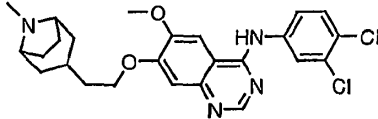
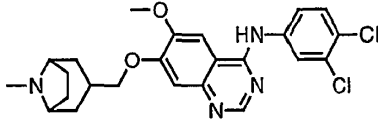
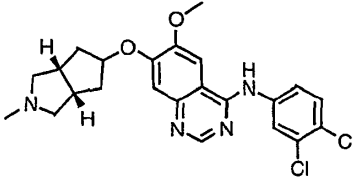
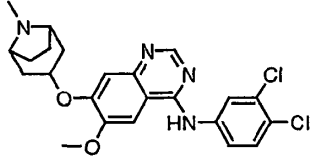
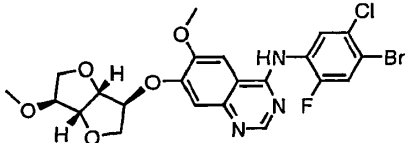
Entrada	Nombre	Estructura
23	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
24	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
25	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
26	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
27	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
28	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
29	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
30	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazin[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

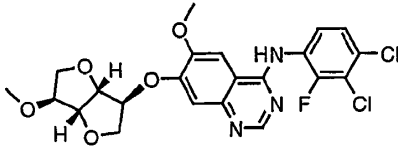
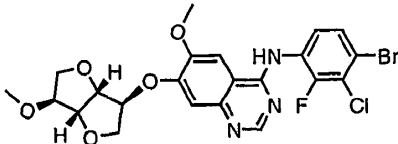
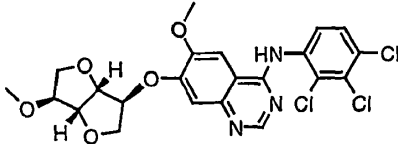
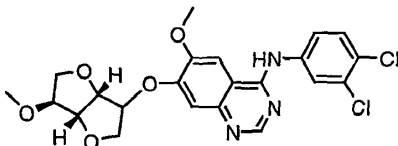
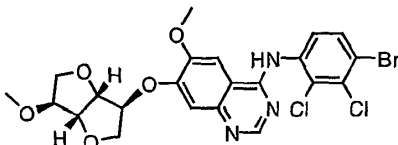
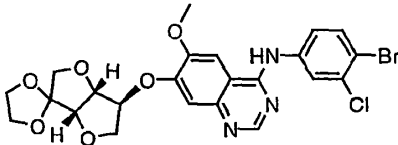
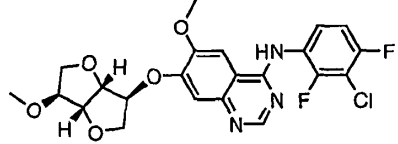
Entrada	Nombre	Estructura
31	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{(3R,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxil-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
32	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[{(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
33	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{(3S,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
34	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
35	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{(3R,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxil-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
36	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[{(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
37	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[{(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
38	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[{(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

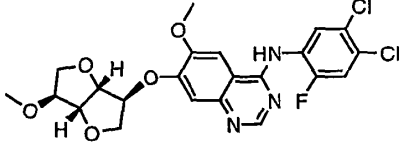
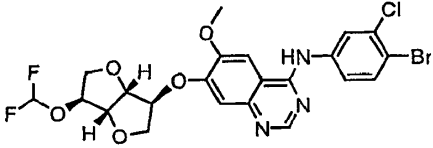
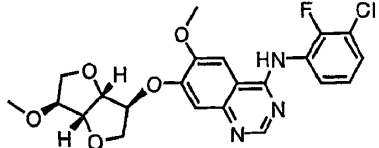
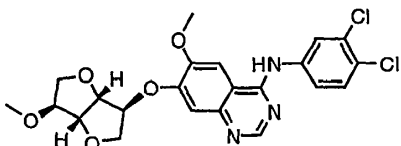
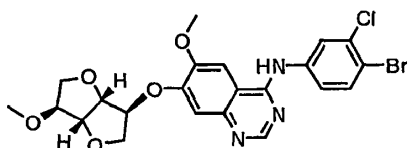
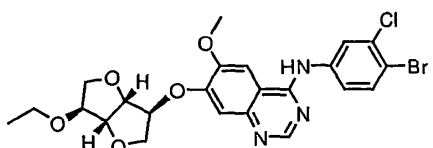
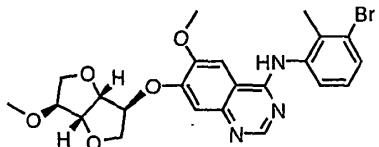
Entrada	Nombre	Estructura
39	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
40	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
41	1,4:3,6-dianhidro-5-((4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol	
42	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-((4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-2-O-metil-D-glucitol	
43	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-((4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-2-O-metil-D-xilo-hexitol	
44	1,4:3,6-dianhidro-5-((4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol	
45	1,4:3,6-dianhidro-5-((4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol	
46	1,4:3,6-dianhidro-5-((4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-glucitol	

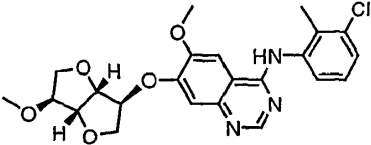
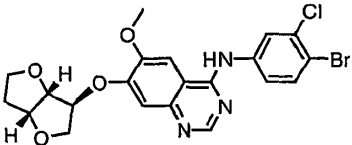
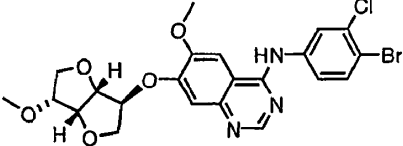
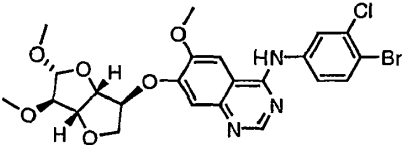
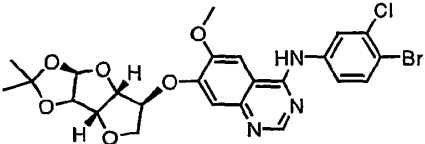
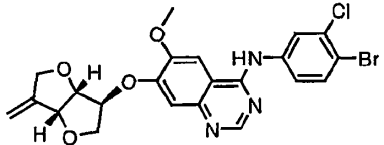
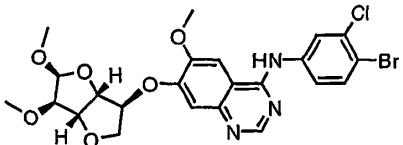


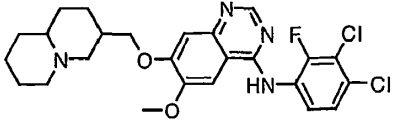
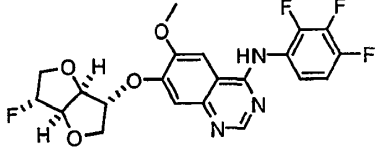
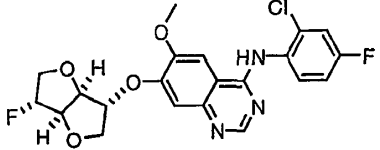
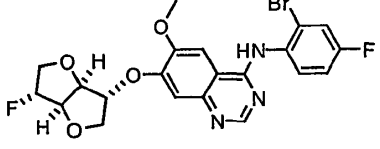
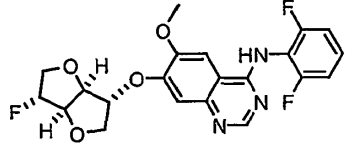
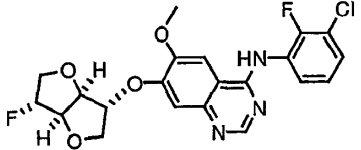
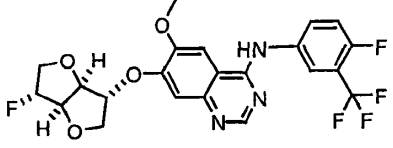
Entrada	Nombre	Estructura
47	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-5-O-metil-D-treohexitol	
48	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-({[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-2-O-metil-D-glucitol	
49	(3S,9aS)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona	
50	(3S,9aR)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona	
51	(3S,8aS)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	
52	(3S,8aR)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	
53	(3S,8aS)-3-({[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	
54	(3S,8aS)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	

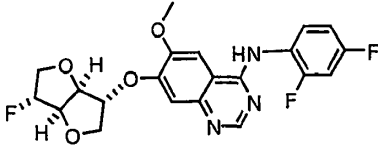
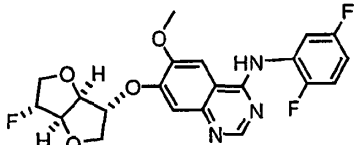
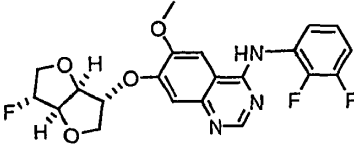
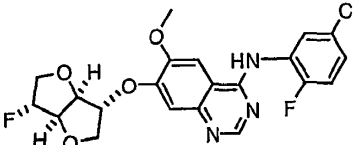
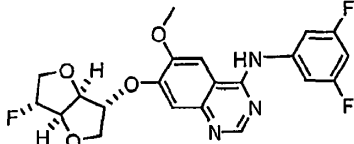
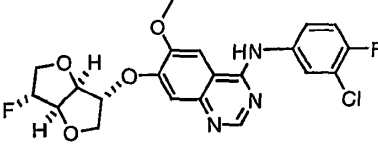
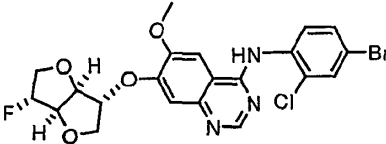
Entrada	Nombre	Estructura
55	N-(3,4-diclorofenil)-7-({2-[(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)amino]etil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
56	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(8aR)-tetrahidro-1H-[1,3]tiazolo[4,3-c][1,4]oxazin-6-ilmetil}oxi]quinazolin-4-amina	
57	N-(3,4-diclorofenil)-7-{{2-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)etil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
58	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
59	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{(3aR,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
60	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
61	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-iditol	

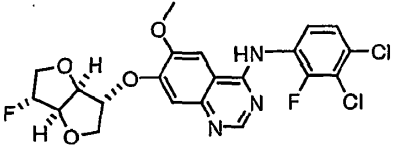
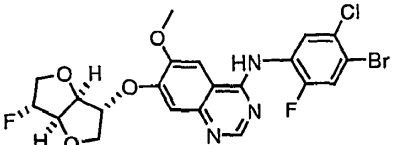
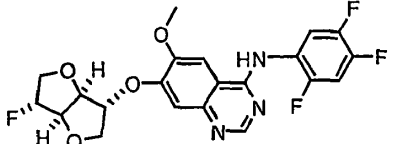
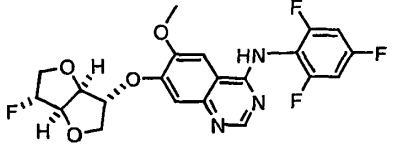
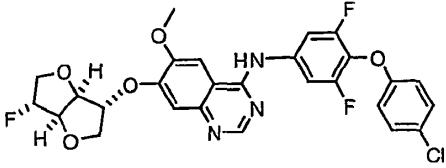
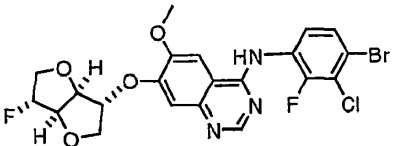
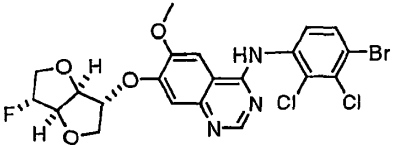
Entrada	Nombre	Estructura
62	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-iditol	
63	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-iditol	
64	1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-L-iditol	
65	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-D-xilo-hexitol	
66	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-iditol	
67	etilenglicol acetal de dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]-L-sorbosa	
68	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-iditol	

Entrada	Nombre	Estructura
69	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	
70	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-(difluorometil)-L-idoitol	
71	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	
72	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	
73	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	
74	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-etil-L-idoitol	
75	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-bromo-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	

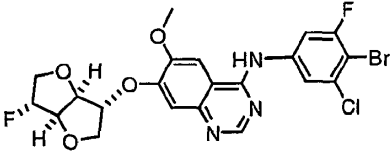
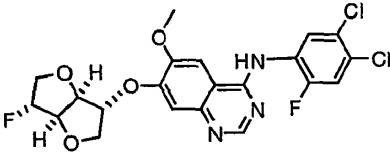
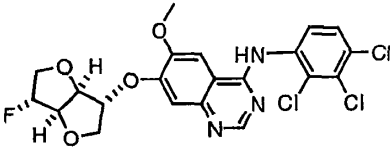
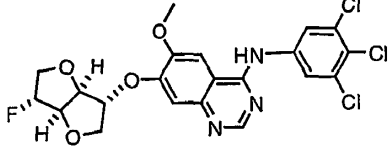
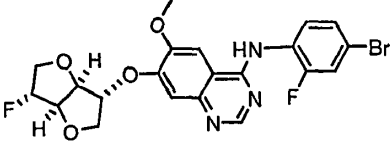
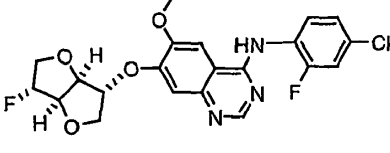
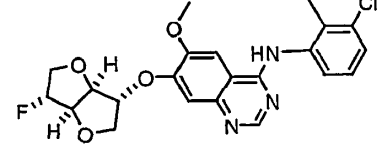
Entrada	Nombre	Estructura
76	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-iditol	
77	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-desoxi-D-xilo-hexitol	
78	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-D-glucitol	
79	metilo 3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-alfa-L-idofuranosido	
80	3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-1,2-O-(1-metiletiliden)-beta-L-xilo-hexofuranosa	
81	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-desoxi-5-metiliden-D-xilo-hexitol	
82	metilo 3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-beta-L-idofuranosido	

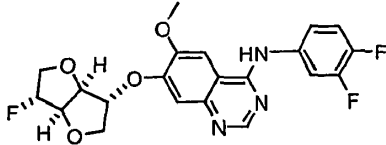
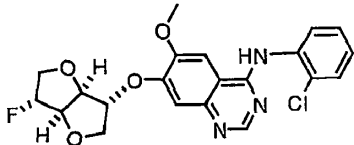
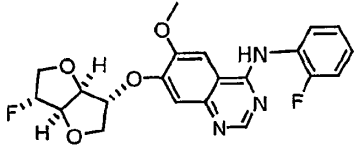
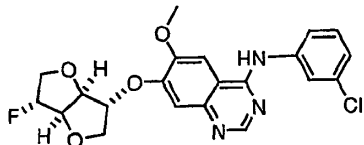
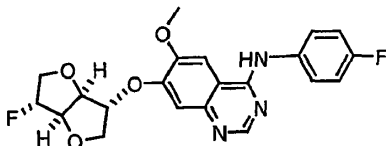
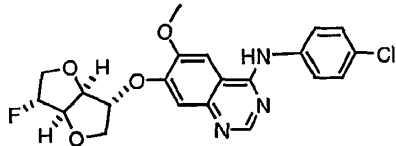
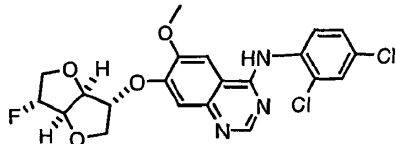
Entrada	Nombre	Estructura
83	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(octahidro-2H-quinolizin-3-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
84	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-{6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il}-D-iditol	
85	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
86	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
87	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
88	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
89	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	

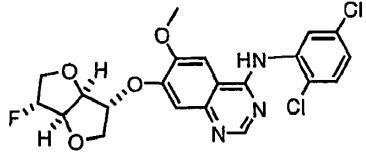
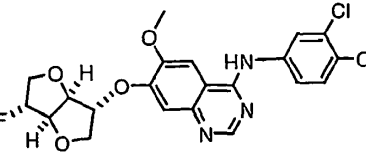
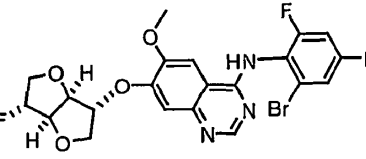
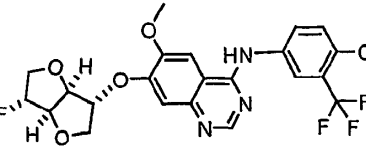
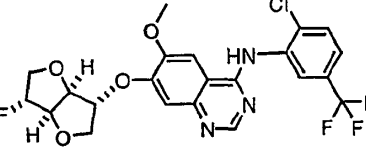
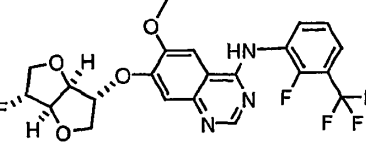
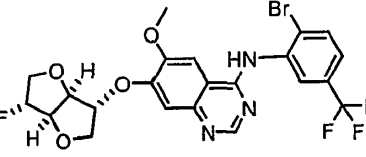
Entrada	Nombre	Estructura
90	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
91	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
92	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,3-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
93	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
94	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
95	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
96	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	

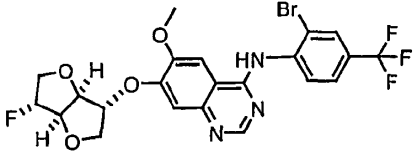
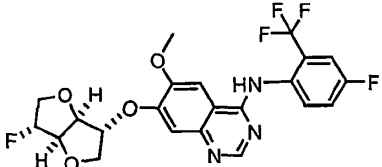
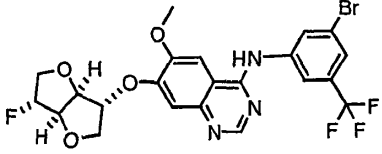
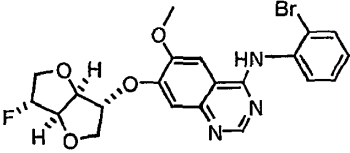
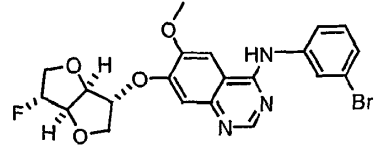
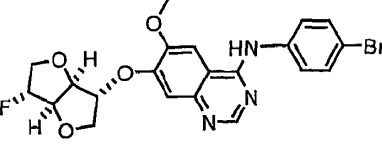
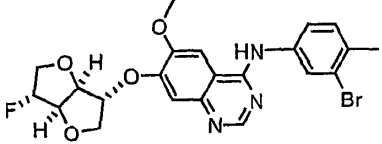
Entrada	Nombre	Estructura
97	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
98	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
99	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-iditol	
100	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-iditol	
101	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-clorofenil)oxi]-3,5-difluorofenil]amino)-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
102	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
103	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	

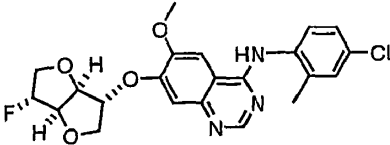
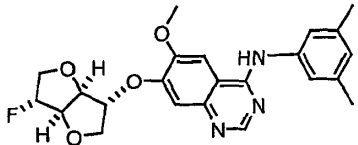
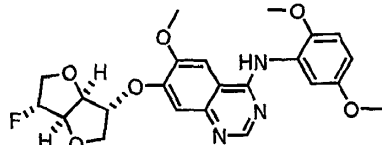
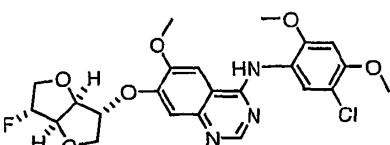
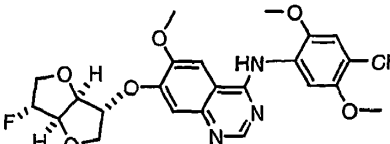
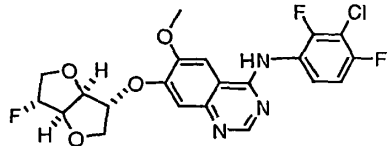
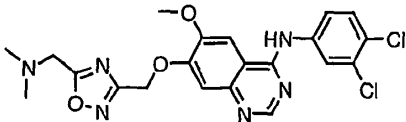


Entrada	Nombre	Estructura
104	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-5-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
105	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	
106	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-idoitol	
107	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(3,4,5-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-idoitol	
108	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
109	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
110	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	

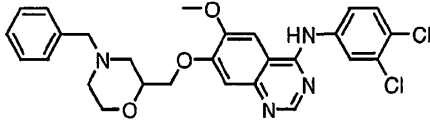
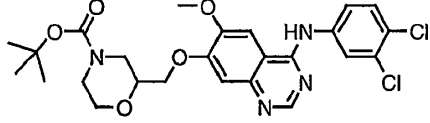
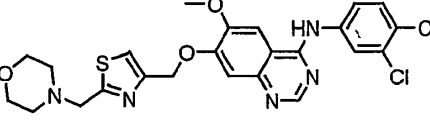
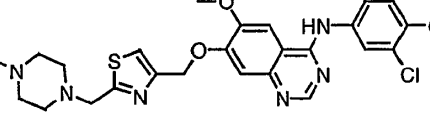
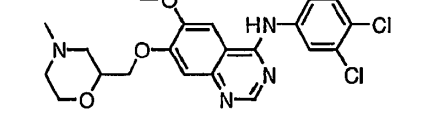
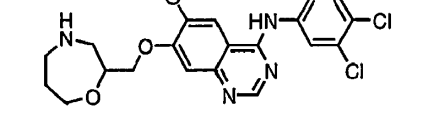
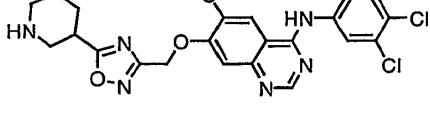
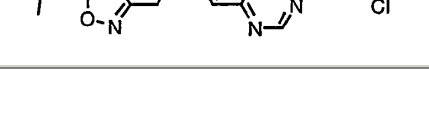
Entrada	Nombre	Estructura
111	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
112	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
113	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	
114	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
115	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	
116	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
117	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	

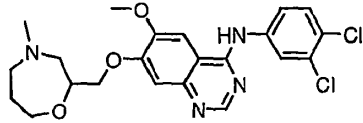
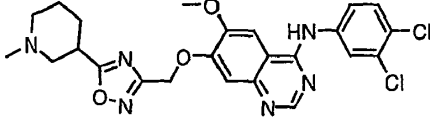
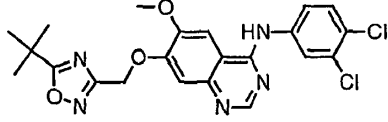
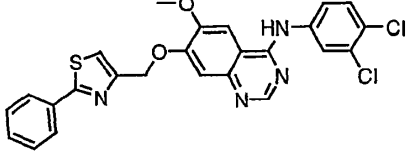
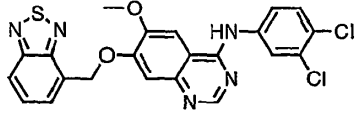
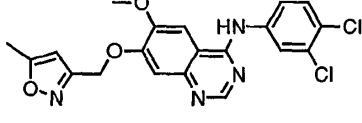
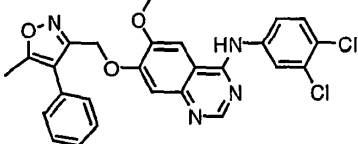
Entrada	Nombre	Estructura
118	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
119	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	
120	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
121	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
122	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
123	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	
124	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	

Entrada	Nombre	Estructura
125	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
126	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	
127	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
128	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
129	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
130	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	
131	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	

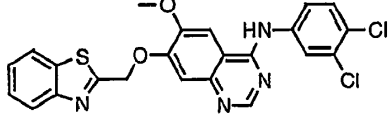
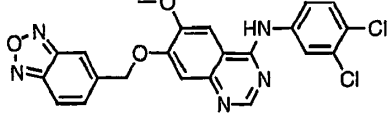
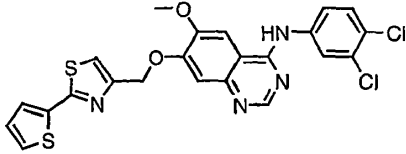
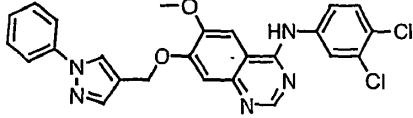
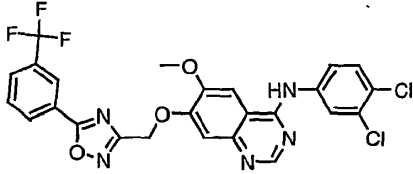
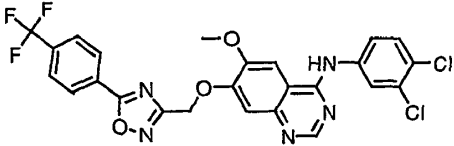
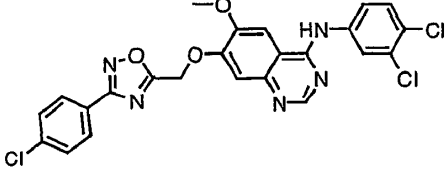
Entrada	Nombre	Estructura
132	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
133	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,5-dimetilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	
134	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
135	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
136	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
137	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	
138	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{(5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

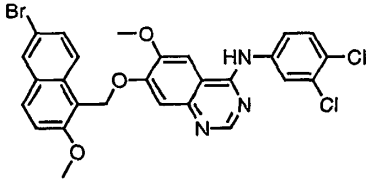
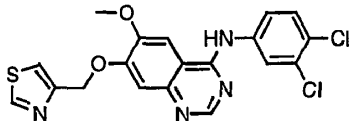
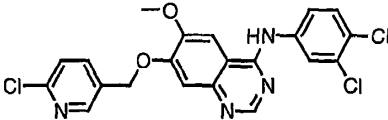
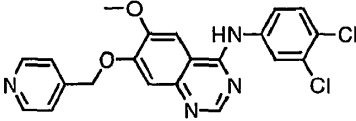
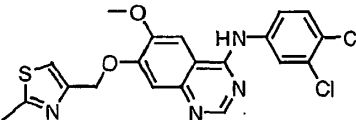
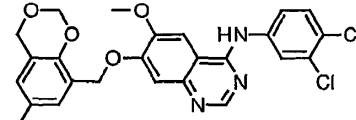
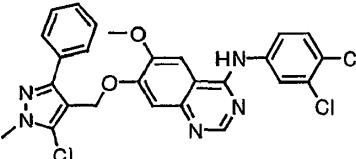
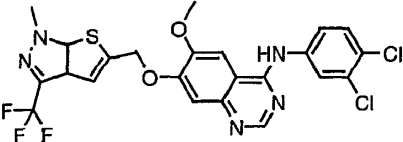
Entrada	Nombre	Estructura
139	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(3-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
140	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
141	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
142	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
143	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
144	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
145	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(5-piperidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
146	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

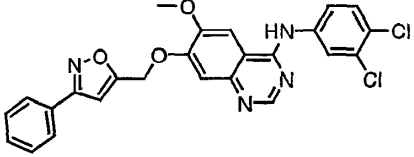
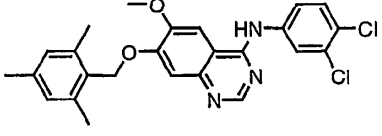
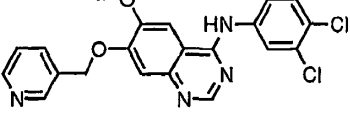
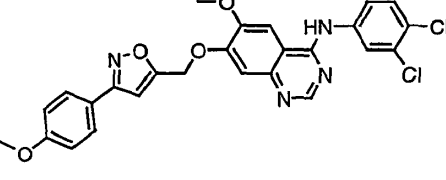
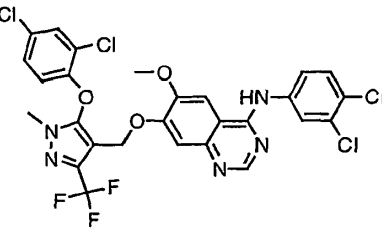
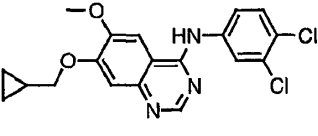
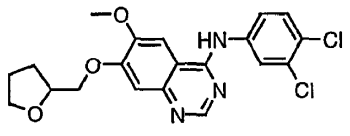
Entrada	Nombre	Estructura
147	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(fenilmetil)morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
148	2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	
149	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
150	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
151	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
152	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1,4-oxazepan-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
153	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-(5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi)quinazolin-4-amina	
154	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-(1-metilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	

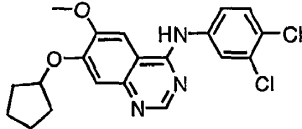
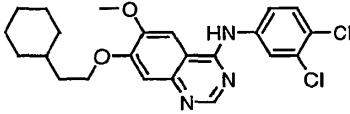
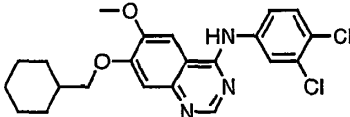
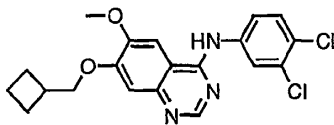
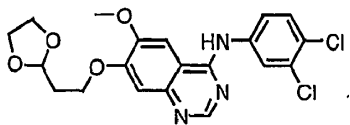
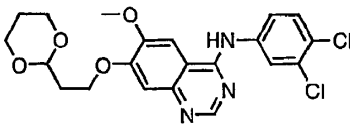
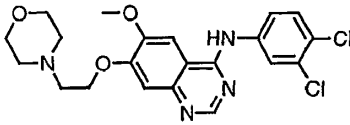
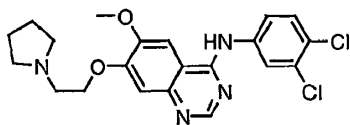
Entrada	Nombre	Estructura
155	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-metil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
156	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([[5-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	
157	N-(3,4-diclorofenil)-7-([[5-(1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
158	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-fenil-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	
159	7-[[2,1,3-benzotiadiazol-4-ilmetil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
160	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[5-(metilisoxazol-3-il)metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
161	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(metil-4-fenilisoxazol-3-il)metil]oxi}quinazolin-4-amina	

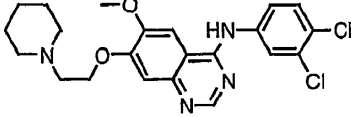
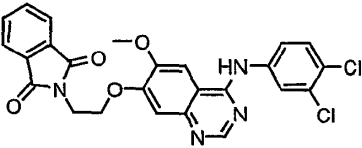
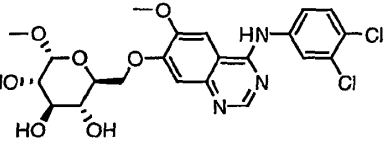
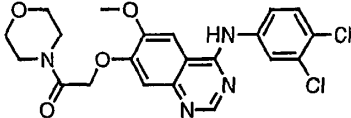
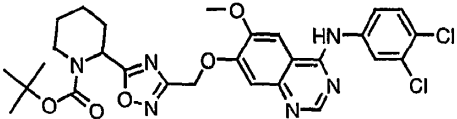
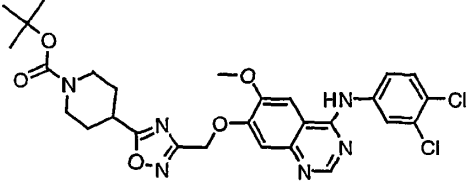
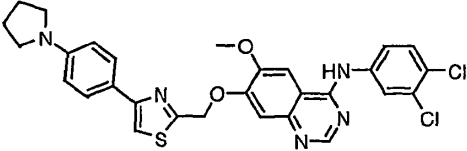


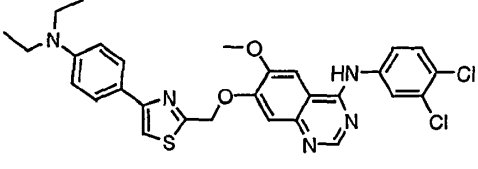
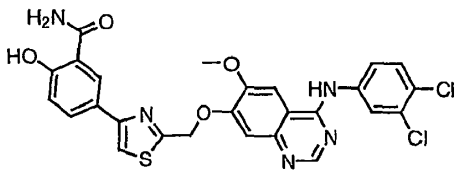
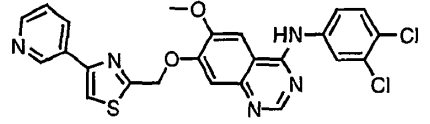
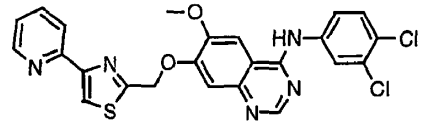
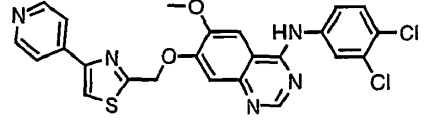
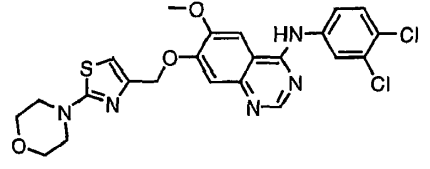
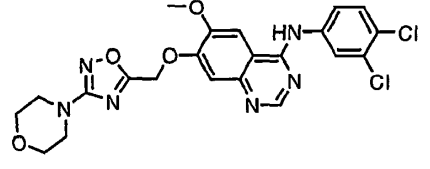
Entrada	Nombre	Estructura
162	7-[(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
163	7-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
164	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
165	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
166	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
167	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
168	7-[[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
169	7-([6-bromo-2-(metiloxi)naftalen-1-il]metil)oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
170	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1,3-tiazol-4-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
171	7-[(6-cloropiridin-3-il)metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
172	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(piridin-4-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
173	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]oxi)quinazolin-4-amina	
174	7-[(6-cloro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
175	7-[(5-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
176	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
177	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	
178	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2,4,6-trimetilfenil]metil]oxi}quinazolin-4-amina	
179	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[piridin-3-ilmetil]oxi}quinazolin-4-amina	
180	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-[4-(metiloxi)fenil]isoxazol-5-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	
181	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-[(2,4-diclorofenil)oxi]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
182	7-[(ciclopropilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
183	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil]oxi}quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
184	7-(ciclopentiloxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
185	7-[(2-ciclohexiletil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
186	7-[(ciclohexilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
187	7-[(ciclobutilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
188	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
189	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
190	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-morfolin-4-ilet)oxi]quinazolin-4-amina	
191	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-pirrolidin-1-ilet)oxi]quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
192	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-piperidin-1-iletil)oxi]quinazolin-4-amina	
193	2-(2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	
194	metil-6-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-alfa-D-glucopiranosido	
195	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)oxi]quinazolin-4-amina	
196	2-[3-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	
197	4-[3-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	
198	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	

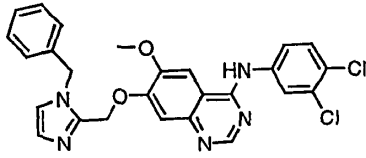
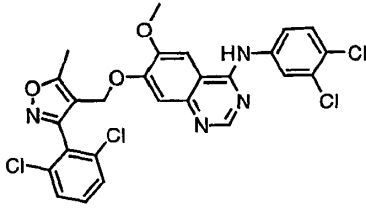
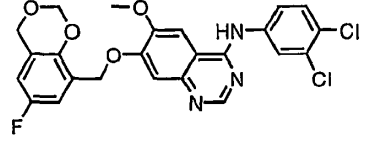
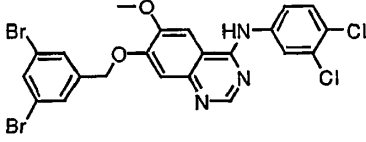
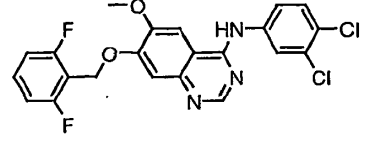
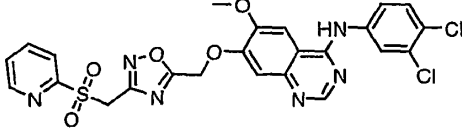
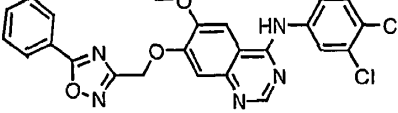
Entrada	Nombre	Estructura
199	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{4-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
200	5-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,3-tiazol-4-il]-2-hidroxibenzamida	
201	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
202	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
203	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
204	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
205	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-(morfolin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
206	N-(3,4-diclorofenil)-7-([3-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
207	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	
208	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil]oxi]quinazolin-4-amina	
209	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	
210	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
211	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-[[fenilmetil]oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
212	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-etilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
213	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
214	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
215	4-[5-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	
217	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-piperazin-1-il-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
218	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
219	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-(1-etilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
220	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-(4-etilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
221	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	



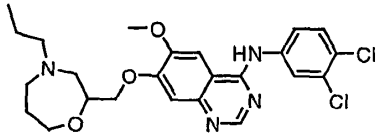
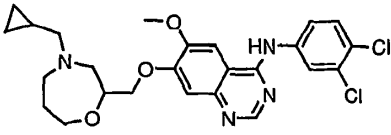
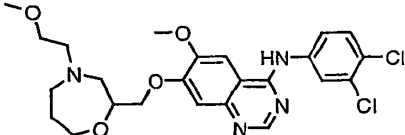
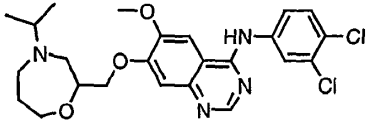
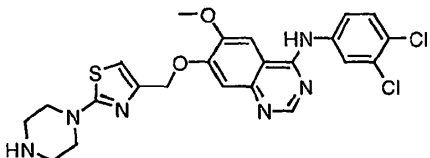
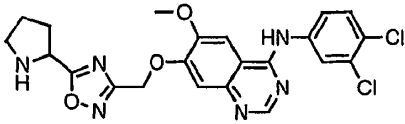
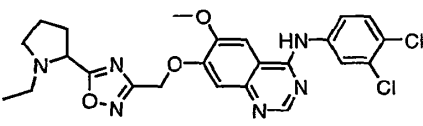
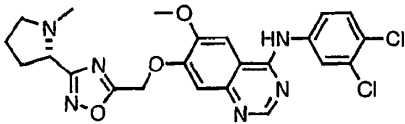
Entrada	Nombre	Estructura
222	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	
223	7-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
224	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
225	7-([5-cloro-1-benzotien-3-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
226	N-(3,4-diclorofenil)-7-([3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
227	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[2-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	
228	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	

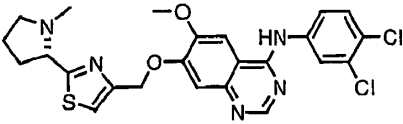
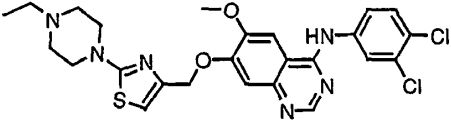
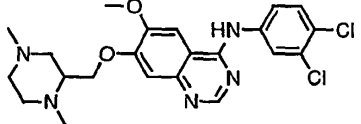
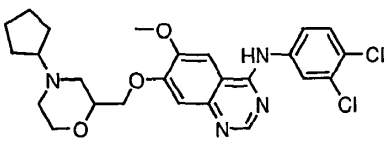
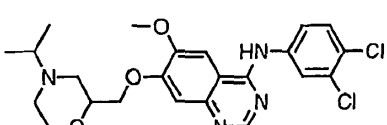
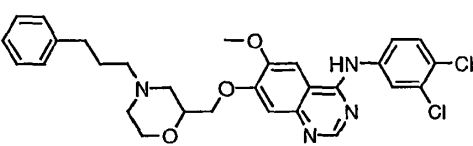
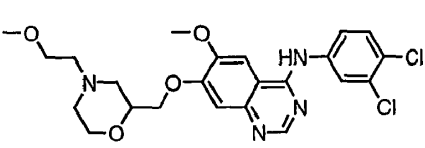
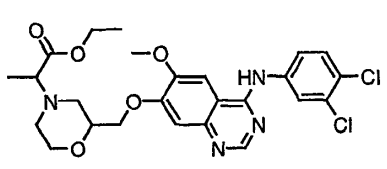
Entrada	Nombre	Estructura
229	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	
230	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
231	N-(3,4-diclorofenil)-7-{{[6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il]metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
232	7-{{[3,5-dibromofenil]metil}oxi}-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
233	N-(3,4-diclorofenil)-7-{{[2,6-difluorofenil]metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
234	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{[3-[(piridin-2-ilsulfonil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina	
235	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{[5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
236	7-([4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil)oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
237	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]oxi]quinazolin-4-amina	
238	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-(1-etilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
239	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-(1-etilpiperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
240	N-(3,4-diclorofenil)-7-([2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
241	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-etil-1,4-oxazepan-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
242	N-(3,4-diclorofenil)-7-([2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
243	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-([2S]-pirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
244	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
245	benzoato de [4-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,3-tiazol-2-il]metilo	
246	[4-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,3-tiazol-2-il]metanol	
247	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
248	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-[(4S)-1,3-tiazolidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
249	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(1,3-tiazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
250	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(1-metilpiperidin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	

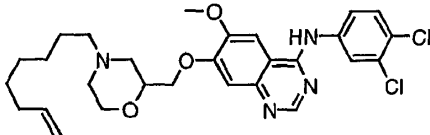
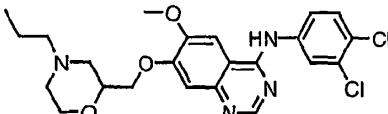
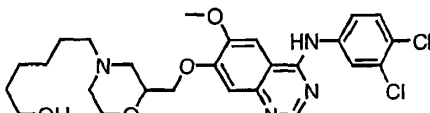
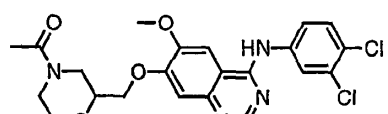
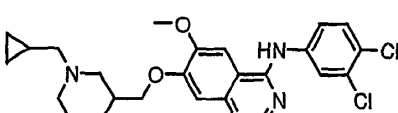
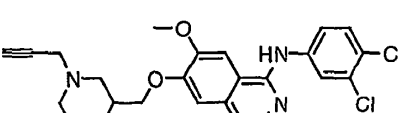
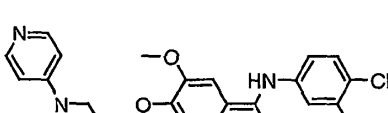
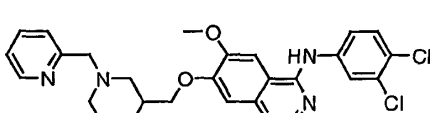
Entrada	Nombre	Estructura
251	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(2-piperidin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
252	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(1-metilpiperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
253	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1-etilpiperidin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
254	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1-etilpiperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
255	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[3-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
256	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
257	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[5-etil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
258	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-propil-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi}quinazolin-4-amina	
259	7-{{(4-(ciclopropilmetil)-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi}-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
260	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-[2-(metiloxi)etil]-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi}quinazolin-4-amina	
261	N-(3,4-diclorofenil)-7-{{(4-(1-metiletil)-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
262	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(2-piperazin-1-il-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi}quinazolin-4-amina	
263	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(5-pirrolidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil}oxi}quinazolin-4-amina	
264	N-(3,4-diclorofenil)-7-{{(5-(1-etilpirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
265	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}oxi}quinazolin-4-amina	

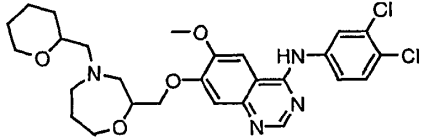
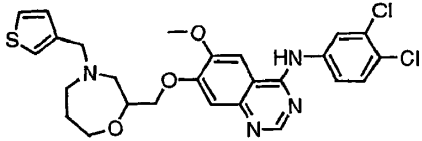
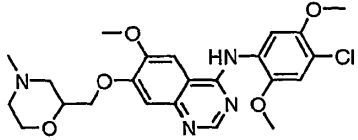
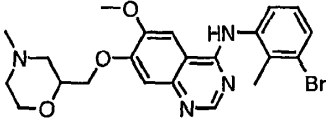
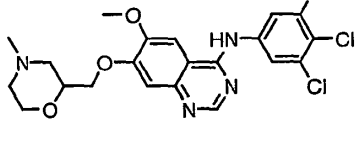
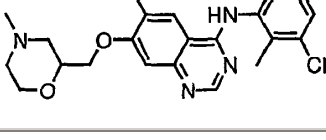
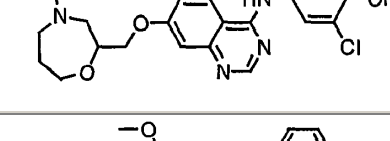
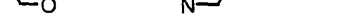
Entrada	Nombre	Estructura
266	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
267	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(4-etilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
268	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[1,4-dimetilpiperazin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
269	7-[[4-(4-ciclopentilmorfolin-2-il)metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
270	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
271	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
272	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[2-(metiloxi)etil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
273	2-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]propanoato de etilo	

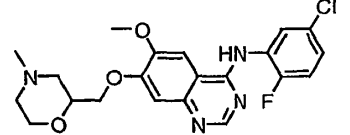
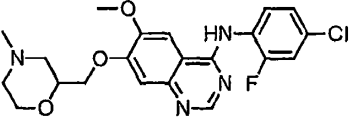
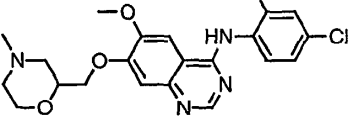
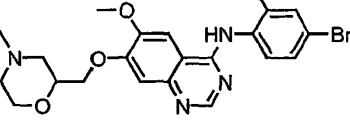
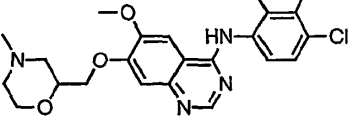
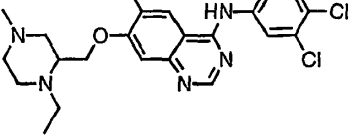
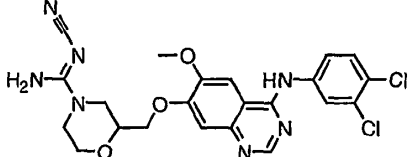
Entrada	Nombre	Estructura
274	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(hex-5-en-1-ilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
275	2-({2-[2-({4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil}morfolin-4-il]etil}oxi)etanol	
276	3-[2-({4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil}morfolin-4-il]propanoato de metilo	
277	6-[2-({4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil}morfolin-4-il]hexanonitrilo	
278	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({4-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)morfolin-2-il}metil}oxi)quinazolin-4-amina	
279	4-[2-({4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil}morfolin-4-il]butanonitrilo	
280	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-[(4-fluorofenil)metil]morfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
281	5-[2-({4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil}morfolin-4-il]pentanoato de metilo	



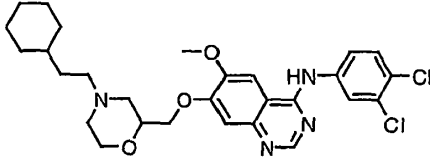
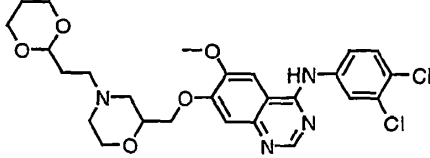
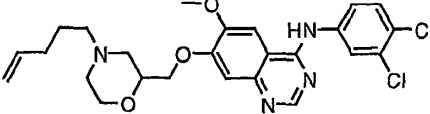
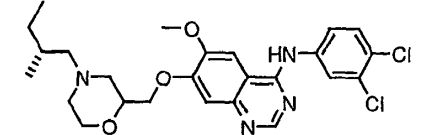
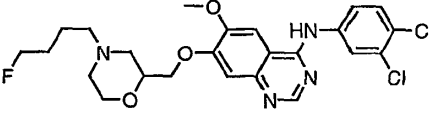
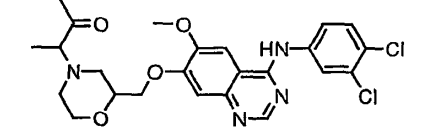
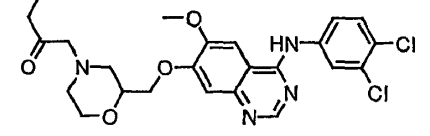
Entrada	Nombre	Estructura
282	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4-(oct-7-en-1-ilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
283	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4-(propilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
284	6-[2-[[[4-[[3,4-diclorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]hexan-1-ol	
285	7-[[[4-(acetilmorfolin-2-il)metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
286	7-[[[4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
287	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4-(prop-2-in-1-ilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
288	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4-(piridin-4-ilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
289	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4-(piridin-2-ilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
290	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-pent-2-in-1-ilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
291	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
292	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-metilpirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
293	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
294	7-[[4-butil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
295	(3,4-diclorofenil)[7-(metiloxi)-6-([[4-(2-metilpropil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)]quinazolin-4-amina	
296	7-[[4-acetil-1-etilpiperazin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
297	(3,4-diclorofenil)(6-(metiloxi)-7-[[4-pentil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi] quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
298	(3,4-diclorofenil)[6-(metiloxi)-7-({[4-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	
299	(3,4-diclorofenil)[6-(metiloxi)-7-({[4-(3-tienilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	
300	N-[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
301	N-(3-bromo-2-metilfenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
302	7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)-N-(3,4,5-triclorofenil)quinazolin-4-amina	
303	N-(3-cloro-2-metilfenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
304	N-(3,4-diclorofenil)-7-{{[4-etanimidoil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
305	N-(4-bromo-2-fluorofenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
306	N-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
307	N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
308	N-(2,4-diclorofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
309	N-(2,4-dibromofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
310	7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)-N-(2,3,4-triclorofenil)quinazolin-4-amina	
311	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[[1-etil-4-metilpiperazin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
312	N'-ciano-2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-carboximidamida	

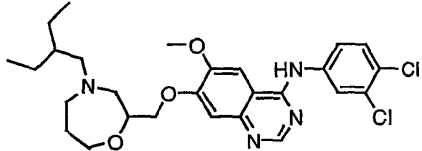
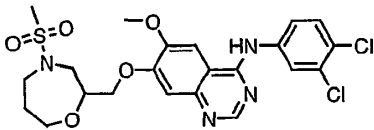
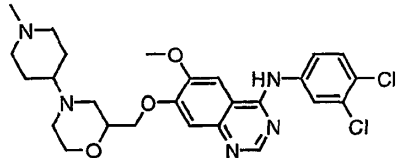
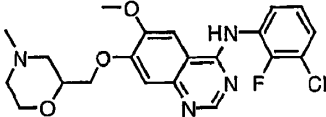
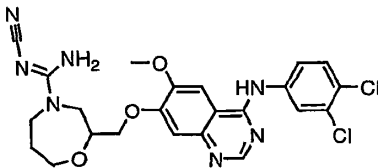
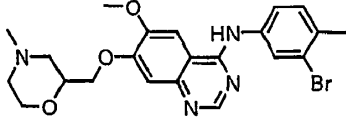
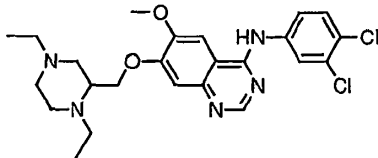
Entrada	Nombre	Estructura
313	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
314	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
315	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(2-etilbutil)morfolin-2-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
316	7-([4-(ciclohexilmetil)morfolin-2-il]metil)oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
317	2-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il]etanol	
318	7-([4-but-2-in-1-il morfolin-2-il]metil)oxil-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
319	7-([4-ciclobutilmorfolin-2-il]metil)oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
320	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

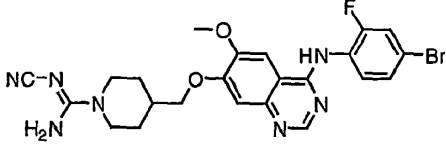
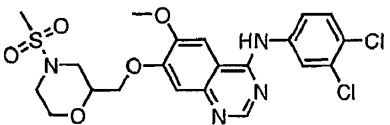
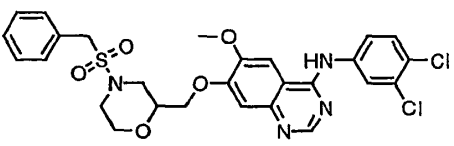
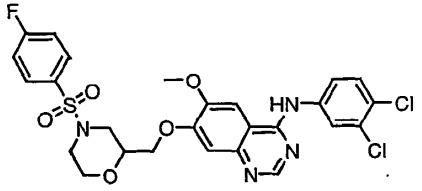
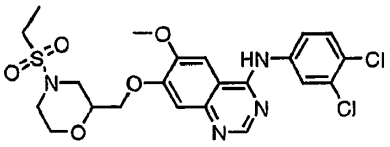
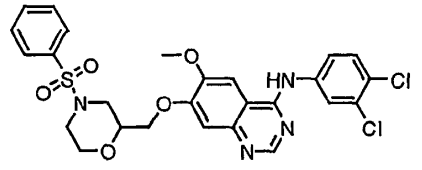
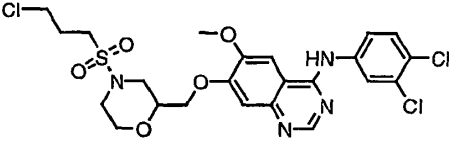
Entrada	Nombre	Estructura
321	7-({[4-(2-ciclohexiletil)morfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
322	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
323	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(4-pent-4-en-1-il)morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	
324	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-[(2R)-2-metilbutil]morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
325	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(4-fluorobutil)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
326	3-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil}morfolin-4-il]butan-2-ona	
327	1-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil}morfolin-4-il]butan-2-ona	

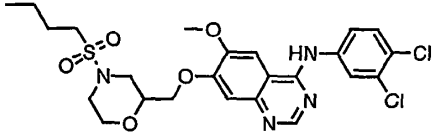
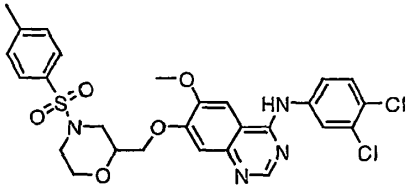
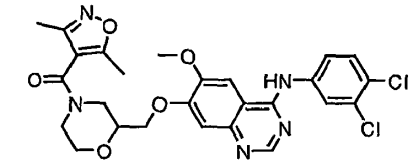
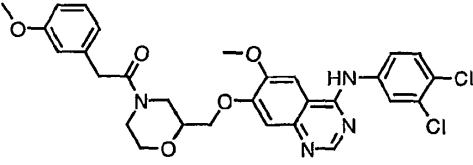
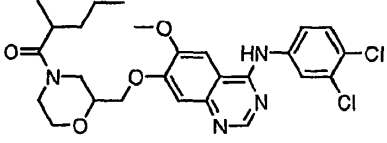
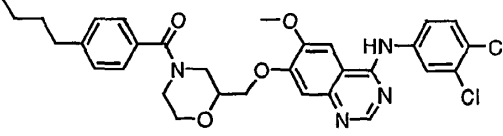
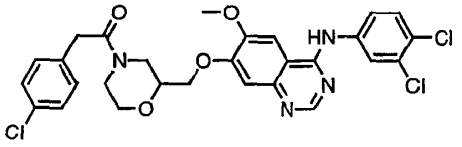
Entrada	Nombre	Estructura
328	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-pentilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
329	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-hexilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
330	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-heptilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
331	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-octilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
332	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(2-feniletil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
333	7-[[4-butilmorfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
334	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-prop-2-en-1-ilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
335	2-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]-1-feniletanona	

Entrada	Nombre	Estructura
336	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
337	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(3-metilbut-2-en-1-il)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
338	7-({[4-((2E)-3-bromoprop-2-en-1-il)morfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
339	2-[2-({[4-((3,4-diclorofenil)amino)-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]acetamida	
340	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	
341	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(3-metilbutil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
342	7-({[4-(ciclohexilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-(metiloxi)quinazolina	
343	7-({[4-(2-ciclohexiletil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-(metiloxi)quinazolina	



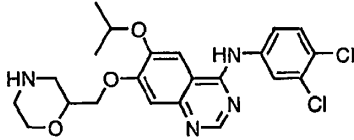
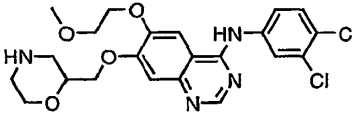
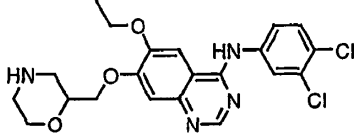
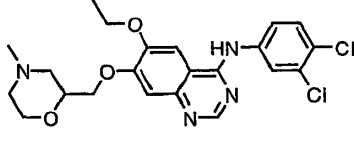
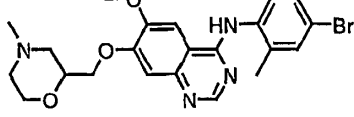
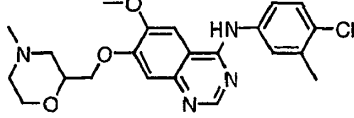
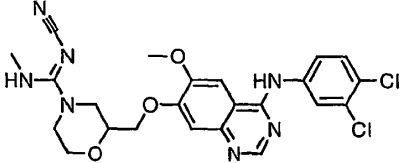
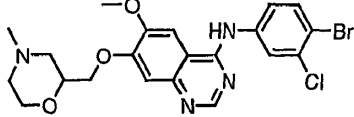
Entrada	Nombre	Estructura
345	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(2-etilbutil)-1,4-oxazepan-2-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
346	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(metilsulfonil)-1,4-oxazepan-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
347	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
348	N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-([4-metilmorfolin-2-il]metil)oxil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
349	N'-ciano-2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-1,4-oxazepan-4-carboximidamida	
350	N-(3-bromo-4-metilfenil)-7-([4-metilmorfolin-2-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
351	N-(3,4-diclorofenil)-7-([(1,4-dietilpiperazin-2-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
352	4-([4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-N'-cianopiperidin-1-carboximidamida	
353	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(metilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	
354	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-[(fenilmetil)sulfonyl]morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	
355	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
356	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(etilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
357	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(fenilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	
358	7-([4-[(3-cloropropil)sulfonyl]morfolin-2-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

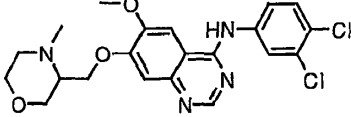
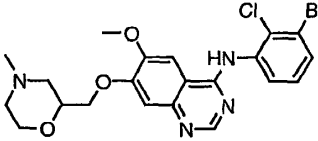
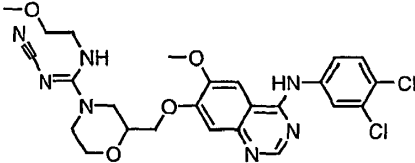
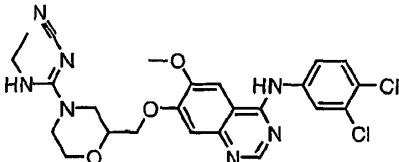
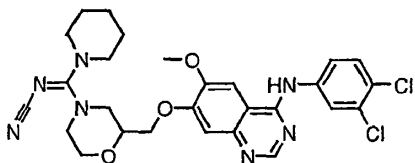
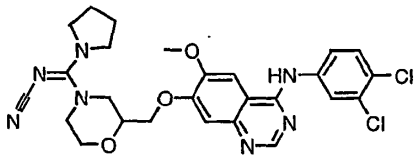
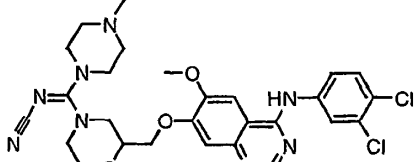
Entrada	Nombre	Estructura
359	7-([4-(butil sulfonil) morfolin-2-il] metil)oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
360	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(4-metilfenil) sulfonil] morfolin-2-il) metil)oxi]quinazolin-4-amina	
361	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il) carbonil] morfolin-2-il) metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
362	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(3-(metiloxi)fenil) acetil] morfolin-2-il) metil)oxi]quinazolin-4-amina	
363	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(2-metilpentanoil) morfolin-2-il] metil)oxi]quinazolin-4-amina	
364	7-([4-(4-butilfenil) carbonil] morfolin-2-il) metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
365	7-([4-(4-clorofenil) acetil] morfolin-2-il) metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
366	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(2-propilpentanoil)morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
367	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(4-metilpentanoil)morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
368	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-[(2,5-difluorofenil)carbonil]morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
369	7-([4-(ciclopentilcarbonil)morfolin-2-il]metil)oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
370	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(2-fenilbutanoil)morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
371	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-[(2,3,6-trifluorofenil)carbonil]morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	
372	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(furan-3-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
373	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(propanoil)morfolin-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina	

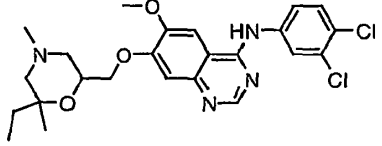
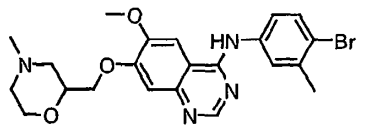
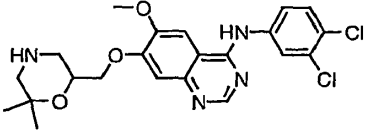
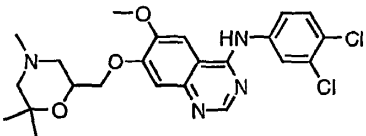
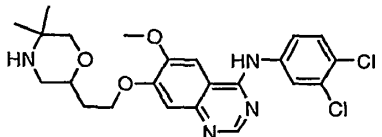
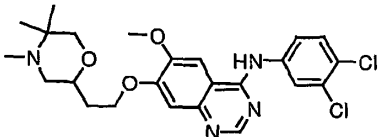
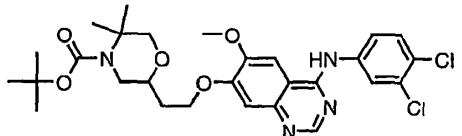
Entrada	Nombre	Estructura
374	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(hexanoilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
375	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(2-etilhexanoil)morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
376	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(3-fenilpropanoil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
377	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(2,2-dimetilpropanoil)morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
378	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(naftalen-1-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	
379	7-[[4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
380	7-[[4-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
381	7-[[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

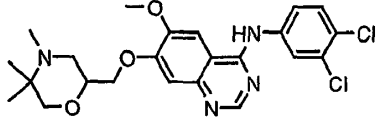
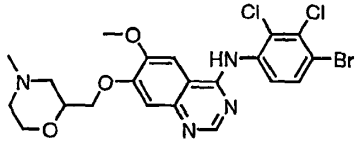
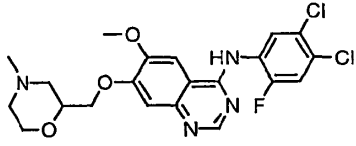
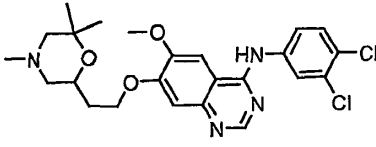
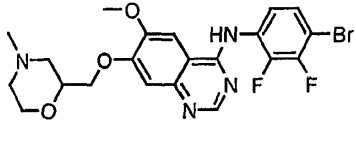
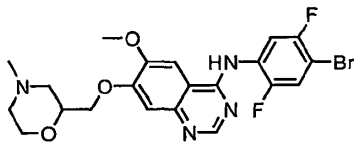
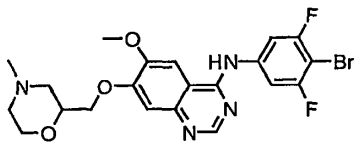
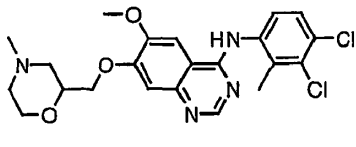
Entrada	Nombre	Estructura
382	N-(3,4-diclorofenil)-6-[(1-metiletil)oxi]-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
383	N-(3,4-diclorofenil)-6-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
384	N-(3,4-diclorofenil)-6-(etiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	
385	N-(3,4-diclorofenil)-6-(etiloxi)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
386	N-(4-bromo-2-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
387	N-(4-cloro-3-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
388	N'-ciano-2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-N-metilmorfolin-4-carboximidamida	
389	N-(4-bromo-3-clorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
390	N-(3,4-diclorofenil)-6-[(1-metiletil)oxi]-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	
391	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-[[2-(metiloxi)etil]oxi]quinazolin-4-amina	
392	N-(4-bromo-2-clorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
393	7-[[4-acetil-1,4-oxazepan-2-il)metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
394	4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-6-ol	
395	N-(3-bromo-4-clorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
396	ácido 3-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il]-3-oxopropanoico	
397	4-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il]-4-oxobutanoato de metilo	

Entrada	Nombre	Estructura
398	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(metilmorfolin-3-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
399	N-(3-bromo-2-clorofenil)-7-[[4-(metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
400	N'-ciano-2-([[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-N-[2-(metiloxi)etil]morfolin-4-carboximidamida	
401	N'-ciano-2-([[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-N-etilmorfolin-4-carboximidamida	
402	[(1E)-[2-([[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il](piperidin-1-il)metiliden]cianamida	
403	[(1E)-[2-([[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il](pirrolidin-1-il)metiliden]cianamida	
404	[(1E)-[2-([[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il](4-metilpiperazin-1-il)metiliden]cianamida	

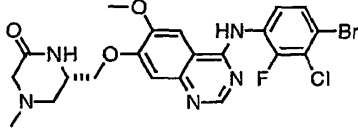
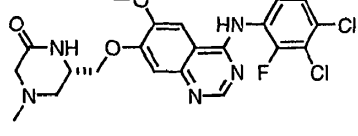
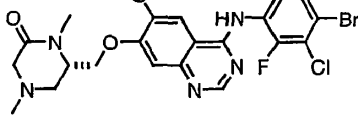
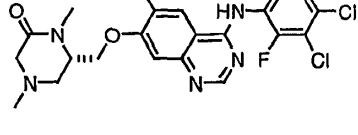
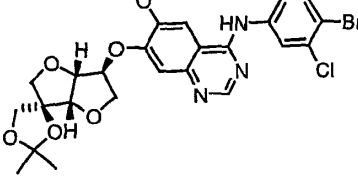
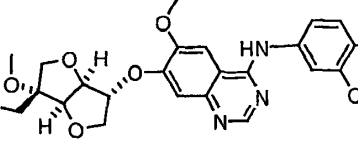
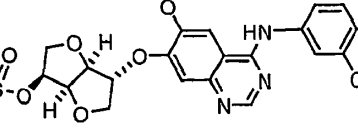


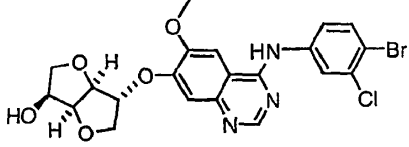
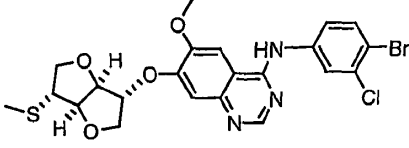
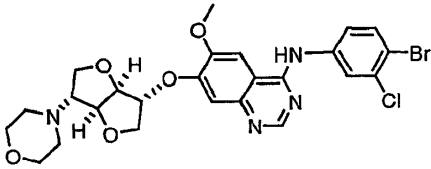
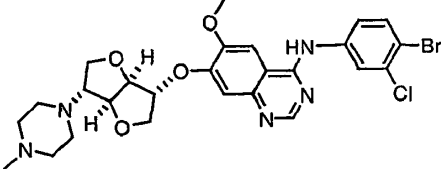
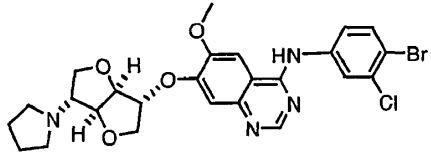
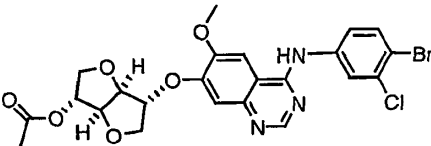
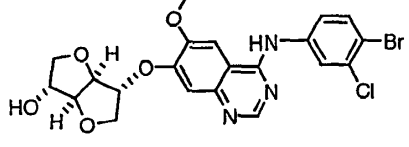
Entrada	Nombre	Estructura
405	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[[6-etil-4,6-dimetilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
406	N-(4-bromo-3-metilfenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
407	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[[6,6-dimetilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
408	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4,6,6-trimetilmorfolin-2-il)metil]oxil]quinazolin-4-amina	
409	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[[2-(5,5-dimetilmorfolin-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
410	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[2-(4,5,5-trimetilmorfolin-2-il)etil]oxi]quinazolin-4-amina	
411	2-(2-[[4-[[3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	

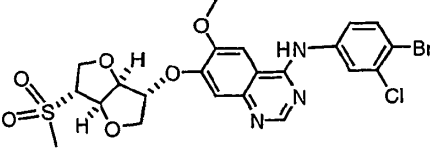
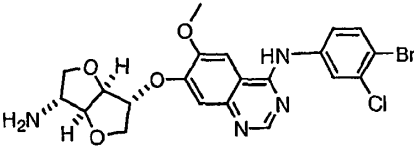
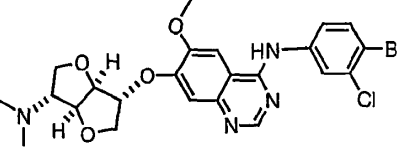
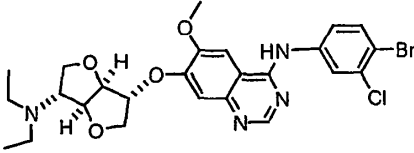
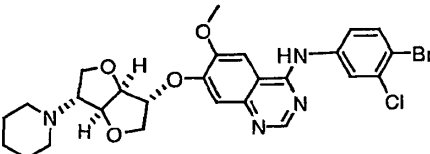
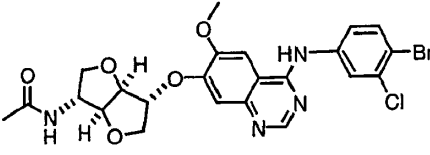
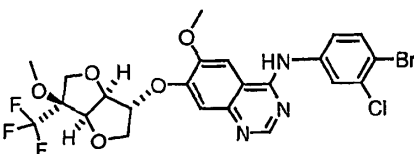
Entrada	Nombre	Estructura
412	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il)metil]oxi}quinazolin-4-amina	
413	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
414	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
415	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(4,6,6-trimetilmorfolin-2-il)etil]oxil}quinazolin-4-amina	
416	N-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
417	N-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
418	N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
419	N-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

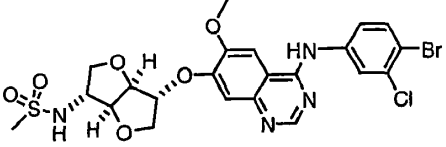
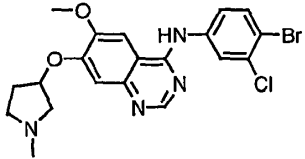
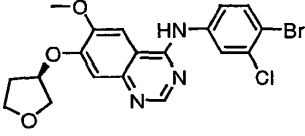
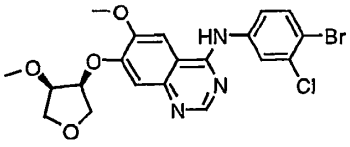
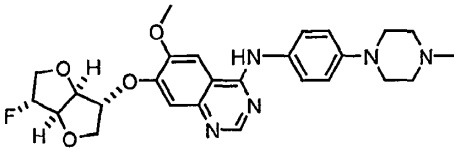
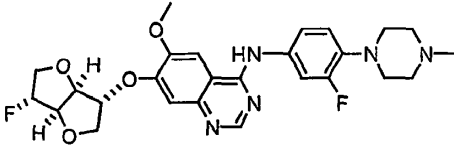
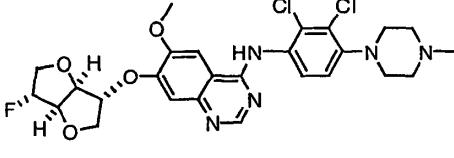
Entrada	Nombre	Estructura
420	N-(3,4-diclorofenil)-7-(((2R,5S,6S)-5,6-dimetilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
421	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((2R,5S,6S)-4,5,6-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	
422	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((2S,5S,6S)-4,5,6-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	
423	N-(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxil-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
424	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxil-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
425	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxil-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
426	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxil-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
427	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxil-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
428	N-(2,3-dicloro-4-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
429	6-([[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-3,3,4-trimetilmorfolin-2-ona	
430	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxilquinazolin-4-amina	
431	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	
432	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxilquinazolin-4-amina	
433	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	
434	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	
435	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
436	(6S)-6-([4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-4-metilpiperazin-2-ona	
437	(6S)-6-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-4-metilpiperazin-2-ona	
438	(6S)-6-([4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona	
439	(6S)-6-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona	
440	N-(4-bromo-3-clorofenil)-7-[[[(3a'S,4R,6'S,6a'R)-2,2-dimetiltetrahidroespiro[1,3-dioxolan-4,3'-furo[3,2-b]furan]-6'-il]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	
441	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-5-C-[(metiloxi)metil]-L-glucitol	
442	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-(metilsulfonil)-L-glucitol	

Entrada	Nombre	Estructura
443	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-glucitol	
444	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-S-metil-5-tio-D-iditol	
445	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-morfolin-4-il-D-iditol	
446	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-D-iditol	
447	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-pirrolidin-1-il-D-iditol	
448	2-O-acetil-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	
449	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	

Entrada	Nombre	Estructura
450	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(metilsulfonil)-D-iditol	
451	2-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-D-iditol	
452	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dimetilamino)-D-iditol	
453	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dietilamino)-D-iditol	
454	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-piperidin-1-il-D-iditol	
455	2-(acetilamino)-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-D-iditol	
456	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-5-C-(trifluorometil)-L-glucitol	

Entrada	Nombre	Estructura
457	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-[(metilsulfonylamino)-D-iditol	
458	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolin-4-amina	
459	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]quinazolin-4-amina	
460	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3S,4R)-4-(metiloxi)tetrahidrofuran-3-il]oxil]quinazolin-4-amina	
461	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-6-O-(6-(metiloxi)-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]quinazolin-7-il)-D-iditol	
462	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol	
463	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[[2,3-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	



Entrada	Nombre	Estructura
464	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[[[3,4-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-itolol	
465	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-C-(trifluorometil)-D-glucitol	
466	(3,4-diclorofenil)[6-(metiloxi)-7-({[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones y un portador farmacéuticamente aceptable.

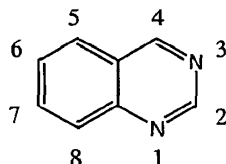
5 Otro aspecto de la invención es un compuesto según las reivindicaciones para su uso en la inhibición de EGFR o ErbB2.

Otro aspecto de la invención es un compuesto según las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer.

### Definiciones

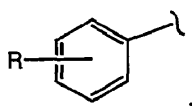
10 Según se utilizan en la presente memoria, se pretende generalmente que las siguientes palabras y frases tengan los significados mostrados más abajo, salvo si el contexto en el que se utilizan indica lo contrario o si se define expresamente que significan algo diferente.

El convenio de numeración de átomos para la estructura de la quinazolina es el siguiente:



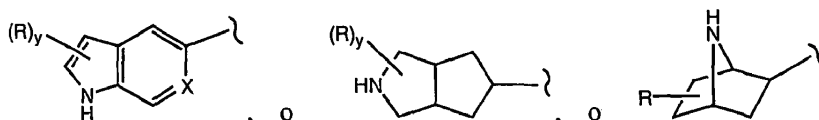
15 El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un enlace doble, "≡" significa un enlace triple. El símbolo "~~~~" hace referencia a un grupo en un enlace doble que ocupa cualquier posición en el extremo de un enlace doble al que está anclado el símbolo; esto es, la geometría, E o Z, del enlace doble es ambigua. Cuando un grupo se representa separado de su fórmula parental, el símbolo "~" se utilizará al final del enlace que fue escindido teóricamente con el fin de separar el grupo de su fórmula estructural parental.

Si un grupo "R" es representado como "flotante" en un sistema anular, como por ejemplo en la fórmula:



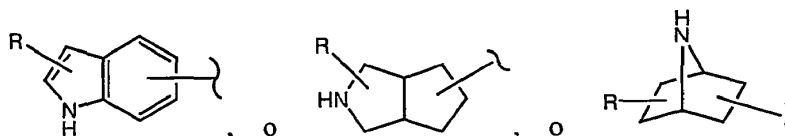
en ese caso, a no ser que se defina de otro modo, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema anular, suponiendo el remplazo de un hidrógeno representado, implicado, o definido expresamente a partir de uno de los átomos anulares, con tal que se forme una estructura estable.

5 Si un grupo "R" es representado como flotante en un sistema anular fusionado, como por ejemplo en las fórmulas:



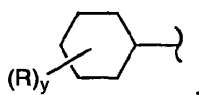
en ese caso, a no ser que se defina de otro modo, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema anular fusionado, suponiendo el remplazo de un hidrógeno representado (por ejemplo el -NH- en la fórmula anterior), implicado (por ejemplo como en la fórmula anterior, donde no se muestran los hidrógenos pero se entiende que están presentes), o expresamente definido (por ejemplo donde en la fórmula anterior, "X" es igual a -CH-) a partir de uno de los átomos anulares, con tal que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir en cualquier anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema anular fusionado. En la fórmula representada anteriormente, cuando y es 2 por ejemplo, los dos "R" puede residir en dos átomos cualesquiera del sistema anular, suponiendo de nuevo que cada uno remplaza un hidrógeno representado, implicado, o definido expresamente en el anillo.

Cuando hay más de uno de tales grupos "flotantes" representados, como por ejemplo en las fórmulas:

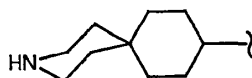


donde hay dos grupos, a saber, el "R" y el enlace que indica el anclaje a la estructura parental; en ese caso, a no ser que se defina de otro modo, los grupos "flotantes" pueden residir en átomos cualesquiera del sistema anular, suponiendo de nuevo que cada uno remplaza un hidrógeno representado, implicado, o definido expresamente en el anillo.

Cuando se representa que un grupo "R" existe en un sistema anular que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:



donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, suponiendo que cada uno remplaza un hidrógeno representado, implicado, o definido expresamente en ese momento en el anillo; en ese caso, a no ser que se defina de otro modo, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo sencillo es aquel en el que R es un grupo metilo; puede existir un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo ese carbono, pueden formar un anillo, creando de este modo una estructura anular espirocíclica (un grupo "espirociclilo") con el anillo representado como por ejemplo en la fórmula:



Se pretende que "alquilo" incluya estructuras hidrocarbonadas lineales, ramificadas, o cíclicas y combinaciones de las mismas, inclusive. Por ejemplo, "alquilo C<sub>8</sub>" puede hacer referencia a n-octilo, *iso*-octilo, ciclohexiletilo, y similares. Alquilo inferior hace referencia a grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares. Alquilo superior hace referencia a grupos alquilo que contienen más de ocho átomos de carbono. Los grupos alquilo ilustrativos son aquellos de C<sub>20</sub> o menores. Cicloalquilo es un subconjunto de alquilo e incluye grupos hidrocarbonados cíclicos de tres a trece átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen *c*-propilo, *c*-butilo, *c*-pentilo, norbornilo, adamantilo y similares. En esta solicitud, alquilo hace referencia a residuos de

alcanilo, alqueniilo, y alquiniilo (y combinaciones de los mismos); se pretende que incluyan ciclohexilmetilo, vinilo, alilo, isoprenilo, y similares. De este modo cuando se nombra un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende que estén abarcados todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; de este modo, por ejemplo, se pretende que "butilo" o "alquilo C<sub>4</sub>" incluyan radicales *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, isobutenilo y but-2-ino; y que cada uno de "propilo" o "alquilo C<sub>3</sub>" incluya *n*-propilo, propenilo, e isopropilo.

"Alquilenilo" hace referencia a un radical divalente de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a diez átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. Alquilenilo es un subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de anclaje y, específicamente, completamente saturado. Los ejemplos de alquilenilo incluyen etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), dimetilpropileno (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y ciclohexilpropileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)).

"Alquilideno" hace referencia a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de a diez átomos de carbono, por ejemplo, etilideno, propilideno, *n*-butilideno, y similares. Alquilideno es un subconjunto de alquilo, que hace referencia a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de anclaje y, específicamente, insaturación de enlace doble. La insaturación presente incluye al menos un enlace doble y puede existir un enlace doble entre el primer carbono de la cadena y un átomo de carbono del resto de la molécula al que está anclado.

"Alquilidino" hace referencia a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que tiene de dos a diez átomos de carbono, por ejemplo, propilid-2-inilo, *n*-butilid-1-inilo, y similares. Alquilidino es un subconjunto de alquilo, que hace referencia a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de anclaje y, específicamente, insaturación de enlace triple. La insaturación presente incluye al menos un enlace triple y puede existir un enlace triple entre el primer carbono de la cadena y un átomo de carbono del resto de la molécula al que está anclado.

Cualquiera de los anteriores radicales, "alquilenilo", "alquilideno" y "alquilidino", cuando están opcionalmente sustituidos, puede contener una sustitución alquímica que contiene a su vez insaturación. Por ejemplo, 2-(2-feniletinil-but-3-enil)-naftaleno (nombre IUPAC) contiene un radical *n*-butilid-3-inilo con un sustituyente vinílico en la posición 2 de dicho radical.

"Alcoxi" o "alcoxilo" hace referencia al grupo -O-alquilo, incluyendo por ejemplo de uno a ocho átomos de carbono de cadenas insaturadas de configuración lineal, ramificada, cíclica, y combinaciones de las mismas ancladas a la estructura parental a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Alcoxi inferior hace referencia a grupos que contienen de uno a seis carbonos.

"Alcoxi sustituido" hace referencia al grupo -O-(alquilo sustituido), conteniendo generalmente la sustitución del grupo alquilo no solo exclusivamente carbono (como se define mediante alcoxi). Un grupo alcoxi sustituido ilustrativo es "polialcoxi" o -O-alquilenilo sustituido opcionalmente-alcoxi sustituido opcionalmente, e incluye grupos tales como -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, y éteres de glicol tales como polietilenglicol y -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>, donde *x* es un número entero de entre aproximadamente dos y aproximadamente veinte, en otro ejemplo, entre aproximadamente dos y aproximadamente diez, y en un ejemplo adicional entre aproximadamente dos y aproximadamente cinco. Otro grupo alcoxi sustituido ilustrativo es hidroxialcoxi o -OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>OH, donde *e* es por ejemplo un número entero de entre aproximadamente uno y aproximadamente diez, en otro ejemplo *e* es un número entero de entre aproximadamente uno y aproximadamente cuatro.

"Acilo" hace referencia a grupos de uno a diez átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica, saturados, insaturados y aromáticos y combinaciones de los mismos, anclados a la estructura parental a través de una funcionalidad carbonílica. Uno más carbonos en el residuo de acilo pueden ser reemplazados por nitrógeno, oxígeno o azufre con tal que el punto de anclaje a la estructura parental permanezca en el carbonilo. Los ejemplos incluyen acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Acilo inferior hace referencia a grupos que contienen de uno a seis carbonos.

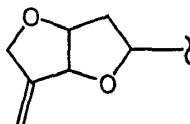
" $\alpha$ -Aminoácidos" hace referencia a aminoácidos de origen natural y asequibles comercialmente e isómeros ópticos de los mismos. Los  $\alpha$ -aminoácidos naturales y asequibles comercialmente típicos son glicina, alanina, serina, homoserina, treonina, valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, ornitina, histidina, arginina, cisteína, homocisteína, metionina, fenilalanina, homofenilalanina, fenilglicina, ortotirosina, meta-tirosina, para-tirosina, triptófano, glutamina, asparragina, prolina e hidroxiprolina. Una "cadena lateral de un  $\alpha$ -aminoácido" hace referencia al radical encontrado en el carbono  $\alpha$  de un  $\alpha$ -aminoácido como se ha definido anteriormente, por ejemplo, hidrógeno (para glicina), metilo (para alanina), bencilo (para fenilalanina), y similares.

"Amino" hace referencia al grupo -NH<sub>2</sub>. "Amino sustituido" hace referencia al grupo -N(H)R o -N(R)R donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo: alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, sulfanilo, sulfinilo y sulfonilo, por ejemplo, dietilamino, metilsulfonilamino, furanil-oxi-sulfonamino.

"Ariilo" hace referencia a anillos carbocíclicos aromáticos de seis a catorce miembros e incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina, fluoreno y similares.

5 "Ariilalquilo" hace referencia a un residuo en el que está anclado un radical ariilo a una estructura parental a través de uno de un radical alquileo, alquilideno, o alquilidino. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, fenilvinilo, fenilalilo y similares. La porción radical de ariilo, alquileo, alquilideno, o alquilidino de un grupo ariilalquilo puede estar sustituida opcionalmente. "Ariilalquilo inferior" hace referencia a un ariilalquilo en el que la porción "alquílica" del grupo tiene de uno a seis carbonos.

"Exo-alqueno" hace referencia a un enlace doble que emana de un carbono anular, y no está dentro del sistema anular, por ejemplo el enlace doble representado en la fórmula de más abajo.



10 "Policíclico fusionado" o "sistema anular fusionado" hace referencia a un sistema anular policíclico que contiene anillos puenteados o fusionados; esto es, donde dos anillos tienen más de un átomo compartido en sus estructuras anulares. Típicamente, pero no necesariamente, los policíclicos fusionados comparten un conjunto de átomos vecinales. Típicamente, un sistema anular espiro no es un sistema policíclico fusionado mediante esta definición, pero los propios sistemas anulares policíclicos fusionados de la invención pueden tener anillos espiro anclados a los mismos a través de un solo átomo anular del sistema policíclico fusionado.

"Halógeno" o "halo" hacen referencia a flúor, cloro, bromo o yodo. Dihaloarilo, dihaloalquilo, trihaloarilo etc. hacen referencia a ariilo y alquilo sustituidos con una pluralidad de halógenos, pero no necesariamente una pluralidad de los mismos halógenos; de este modo 4-cloro-3-fluorofenilo está dentro del alcance de dihaloarilo.

20 "Heteroátomo" hace referencia a O, S, N, o P.

"Heterociclilo" hace referencia a un radical anular de tres a quince miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono o azufre en el radical heterociclilo se pueden oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno se puede cuaternarizar opcionalmente; y el radical anular puede ser parcialmente o totalmente saturado o aromático. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotielilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dioxafosfolanilo, y oxadiazolilo.

"Heteroalíclico" hace referencia específicamente a un radical del sistema heterociclilo no aromático.

"Heteroarilo" hace referencia específicamente a un radical del sistema heterociclilo aromático.

40 "Heterocicliloalquilo" hace referencia a un residuo en el que un heterociclilo está anclado a una estructura parental a través de uno de un radical alquileo, alquilideno, o alquilidino. Los ejemplos incluyen (4-metilpiperazin-1-il)metilo, (morfolin-4-il)metilo, 2-(oxazolin-2-il)etilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-butenilo, y similares. La porción radical de alquileo, alquilideno, o alquilidino de un grupo ariilalquilo puede estar sustituida opcionalmente. "Heterocicliloalquilo inferior" hace referencia a un ariilalquilo donde porción "alquílica" del grupo tiene de uno a seis carbonos.

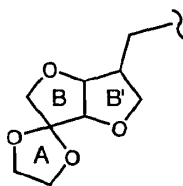
45 "Hidrocarbilo" hace referencia a un residuo hidrocarbonado, generalmente. El término "hidrocarbilo" se puede modificar para que signifique más estructuras específicas, por ejemplo "un hidrocarbilo mono- o policíclico fusionado C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> saturado o mono- o poli-insaturado que contiene opcionalmente uno, dos, o tres heteroátomos anulares por anillo" significa un sistema anular mono- o policíclico (por ejemplo bicíclico puenteado), que tiene entre tres y catorce átomos anulares, que contiene solamente átomos anulares de carbono, pero puede contener opcionalmente hasta tres heteroátomos por anillo y/o insaturación.

50

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descritos subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Los expertos en la técnica deben entender con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes que no se pretende que tales grupos introduzcan cualquier sustitución o patrones de sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente, que a su vez se define que incluyen grupos alquilo sustituidos opcionalmente, potencialmente *ad infinitum*) que son estéricamente imposibles y/o sintéticamente no factibles. "Sustituido opcionalmente" hace referencia a todos los posteriores modificadores en un término, por ejemplo en el término "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido opcionalmente", la sustitución opcional se puede producir tanto en la porción "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>" como en la porción "arilo" de la molécula; y por ejemplo, alquilo sustituido opcionalmente incluye grupos cicloalquilo sustituidos opcionalmente, que a su vez se define que incluyen grupos alquilo sustituidos opcionalmente, potencialmente *ad infinitum*. Los ejemplos de sustitución opcional incluyen, pero no se limitan a alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxilo, oxo, carbamilo, acilamino, sulfonamido, carboxi, alcoxicarbonilo, acilo, alquiltio, alquilsulfonilo, nitro, ciano, amino, alquilamino, cicloalquilo y similares.

"Sistema anular puenteado saturado" hace referencia a un sistema anular bicíclico o policíclico, esto es, no aromático. Tal sistema puede contener insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura central (pero puede tener sustitución aromática). Por ejemplo, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 7-aza-biciclo[2,2,1]heptano y 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno están todos incluidos en la clase "sistema anular puenteado saturado"

"Espirociclilo" o "anillo espirocíclico" hace referencia a un anillo originado a partir de un carbono anular concreto de otro anillo. Por ejemplo, un átomo anular del sistema anular puenteado saturado anteriormente mencionado, pero no un átomo cabeza de puente, puede ser un átomo compartido entre el sistema anular puenteado saturado (anillos B y B') y un espirociclilo (anillo A) anclado al mismo, como se representa más abajo. Un espirociclilo puede ser carbocíclico o heterocíclico



Alquilo, arilo, y heterociclilo "sustituido", hacen referencia respectivamente a alquilo, arilo, y heterociclilo, en donde uno o más (por ejemplo hasta aproximadamente cinco, en otro ejemplo, hasta aproximadamente tres) átomos de hidrógeno son remplazados por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo: alquilo sustituido opcionalmente (por ejemplo, fluoroalquilo), alcoxi sustituido opcionalmente, alquilendioxi (por ejemplo metilendioxi), amino sustituido opcionalmente (por ejemplo, alquilamino y dialquilamino), amidino sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente (por ejemplo, fenilo), arilalquilo sustituido opcionalmente (por ejemplo, bencilo), ariloxi sustituido opcionalmente (por ejemplo, fenoxi), sustituido opcionalmente arilalquilo (por ejemplo, bencilo), carboxi (-COOH), carboalcoxi (i.e., aciloxi o -OOCR), carboxialquilo (es decir, ésteres o -COOR), carboxamido, aminocarbonilo, benciloxycarbonilamino (CBZ-amino), ciano, carbonilo, halógeno, hidroxilo, heterociclilalquilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, y tio.

"Sulfanilo" hace referencia a los grupos: -S-(alquilo sustituido opcionalmente), -S-(arilo sustituido opcionalmente), y -S-(heterociclilo sustituido opcionalmente).

"Sulfinilo" hace referencia a los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo sustituido opcionalmente), -S(O)-arilo sustituido opcionalmente, y -S(O)-(heterociclilo sustituido opcionalmente).

"Sulfonilo" hace referencia a los grupos: -S(O<sub>2</sub>)-H, -S(O<sub>2</sub>)-(alquilo sustituido opcionalmente), -S(O<sub>2</sub>)-arilo sustituido opcionalmente, -S(O<sub>2</sub>)-(heterociclilo sustituido opcionalmente), -S(O<sub>2</sub>)-(alcoxi sustituido opcionalmente), -S(O<sub>2</sub>)- ariloxi sustituido opcionalmente, y -S(O<sub>2</sub>)-(heterocicliloxi sustituido opcionalmente).

"Rendimiento" para cada una de las reacciones descritas en la presente memoria se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

Como apreciarán los expertos en la técnica, dos grupos adyacentes de un sistema aromático pueden estar fusionados entre sí para formar una estructura anular. La estructura anular fusionada puede contener heteroátomos y puede estar sustituida opcionalmente con uno o más grupos. Se debe observar adicionalmente que los carbonos saturados de tales grupos fusionados (esto es, las estructura anulares saturadas) pueden contener dos grupos de sustitución.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener sustituyentes imino, amino, oxo o hidroxilo de sistemas heterocíclicos aromáticos. Para los fines de esta descripción, se entiende que dichos sustituyentes

imino, amino, oxo o hidroxilo pueden existir en su correspondiente forma tautomérica, esto es, amino, imino, hidroxilo u oxo, respectivamente.

5 Los compuestos descritos en la presente memoria se denominan generalmente utilizando ACD/Name (asequible de Advanced Chemistry Development, Inc. de Toronto, Canadá). Este programa encuentra los nombres de las estructuras químicas de acuerdo con la aplicación sistemática de las reglas de la nomenclatura acordadas por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), y el Chemical Abstracts Service (CAS).

Los compuestos descritos en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos, átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternarizados en su estructura.

10 Los compuestos descritos en la presente memoria y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos, y en forma de mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos también pueden existir en forma de isómeros geométricos.

15 Se supone que cuando se consideran descripciones genéricas de los compuestos descritos en la presente memoria con el propósito de construir un compuesto, dicha construcción da como resultado la creación de una estructura estable. Esto es, un experto en la técnica reconocería que puede haber teóricamente algunos constructos que no se considerarían normalmente compuestos estables. Los constructos estables para el sistema anular puenteado saturado representado por  $X^1$ ,  $X^2$ , y opcionalmente  $X^3$  de fórmula II incluyen, pero no se limitan a motivos tales como: 1) donde los heteroátomos de un anillo o puente del mismo están unidos directamente entre sí, por ejemplo un puente que contiene una sulfonamida, 2) donde los heteroátomos de un anillo o puente del mismo están separados solamente por un carbono, por ejemplo una urea, carbamato, acetal, aminal, tioacetal, tioaminal, amidina, guanidina, y similares, 3) donde los heteroátomos de un anillo o puente del mismo están separados por dos o más carbonos, por ejemplo un puente  $-NHCH_2CH_2O-$ , y similares, y 4) donde los heteroátomos del sistema anular puenteado están separados por más de dos átomos de carbono, por ejemplo donde el sistema anular puenteado es una decahidro-isoquinolina.

25 Cuando se indica un grupo concreto con su estructura de enlace que está unido a dos compañeros, por ejemplo un grupo conector tal como  $-OCH_2-$ , se entiende que cada uno de los dos compañeros puede estar unido al grupo concreto en un extremo, y el otro compañero está necesariamente unido al otro extremo del grupo concreto, a menos que se establezca explícitamente de otro modo.

30 Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales a partir de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar isómeros (R) y (S) ópticamente activos utilizando sintonas quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Cuando se desea, se pueden resolver los isómeros R y S por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo: formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos más arriba, se puede requerir una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se puede sintetizar un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante conversión de un enantiómero en el otro por medio de transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero concreto, el componente enantiomérico principal puede enriquecerse adicionalmente (con pérdida concomitante en el rendimiento) mediante recristalización.

"Paciente" para los fines de la presente invención incluye seres humanos y otros animales, concretamente mamíferos, y otros organismos. De este modo los métodos son aplicables tanto a terapia en seres humanos como a aplicaciones veterinarias. En una realización preferida, el paciente es un mamífero, y en la realización más preferida el paciente es un ser humano.

50 "Enfermedades o afecciones dependientes de quinasa" hace referencia a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más proteínas quinasas. Las quinasas participan directamente o indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares incluyendo la proliferación, adherencia, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas con actividades quinasas incluyen el crecimiento tumoral, la neovascularización patológica que soporta el crecimiento de tumores sólidos, y asociada con otras enfermedades en las que está implicada la vascularización local excesiva tales como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad, y similares) y la inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y similares).

Si bien no se desea estar ligado a ninguna teoría, las fosfatasa también pueden jugar un papel en las

- "enfermedades o afecciones dependientes de quinasa" como cognados de quinasa; esto es, las quinasa fosforilan y las fosfatasa desfosforilan, por ejemplo proteínas sustrato. Por lo tanto los compuestos de la invención, si bien modulan la actividad quinasa como se describe en la presente memoria, también pueden modular, directamente o indirectamente, la actividad fosfatasa. Esta modulación adicional, si está presente, puede ser sinérgica (o no) de la actividad de los compuestos de la invención hacia una quinasa o familia de quinasa relacionadas o interdependientes de otro modo. En cualquier caso, como se ha establecido previamente, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades caracterizadas en parte por niveles anómalos de proliferación celular (esto es, crecimiento tumoral), muerte celular programada (apoptosis), migración e invasión celular y angiogénesis asociada con crecimiento tumoral.
- 5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, alivia un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad y su gravedad, la edad del paciente que se vaya a tratar, y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica tomando en consideración su propio conocimiento y esta descripción.
- 10 "Cáncer" hace referencia a estados de enfermedad con proliferación celular, incluyendo pero no limitados a: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, condroma tumoral de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de las células de la teca y la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario, trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, el término "célula cancerosa" según se proporciona en la presente memoria, incluye una célula aquejada de una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.
- 15 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales que conservan la eficacia biológica de las bases libres y que no son biológicamente no deseables o no deseables de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.
- 20 Las "sales de adición de álcali farmacéuticamente aceptables" incluyen aquellas derivadas de álcalis inorgánicos tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales ilustrativas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de álcalis no tóxicos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico alcalinas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina,

cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliaminas, y similares. Los álcalis orgánicos ilustrativos son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína. (Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 que se incorpora a la presente memoria como referencia).

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

Además, se pretende que la presente invención abarque los compuestos elaborados utilizando las técnicas sintéticas orgánicas convencionales, incluyendo la química combinatoria o por medio de métodos biológicos, tales como la digestión bacteriana, el metabolismo, la conversión enzimática, y similares.

"Tratar" o "tratamiento" según se utiliza en la presente memoria abarca el tratamiento de un estado de enfermedad en un ser humano, cuyo estado de enfermedad se caracteriza por proliferación celular anómala, e invasión e incluye al menos uno de: (i) evitar que se produzca el estado de enfermedad en un ser humano, en particular, cuando dicho ser humano está predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no se ha diagnosticado que lo tenga; (ii) inhibir el estado de enfermedad, esto es, detener su desarrollo; y (iii) aliviar el estado de enfermedad, esto es, ocasionar la regresión del estado de enfermedad. Como es sabido en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la liberación sistémica versus localizada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la interacción con fármacos y la gravedad de la afección, y serán verificables con una experimentación rutinaria conocida por los expertos en la técnica.

#### **Administración General**

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo a través de cualquier modo de administración o agente aceptado para utilidades similares. De este modo, la administración puede ser, por ejemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópicamente, transdérmicamente, intravaginalmente, intravesicalmente, intracisternalmente, o rectalmente, en forma de polvo sólido, semisólido, liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elásticas blandas y duras, polvos, disoluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, preferiblemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración simple de las dosis adecuadas.

Las composiciones incluirán un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un agente activo, y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores, coadyuvantes, etc. Las composiciones de la invención se pueden utilizar combinadas con agentes anticancerosos u otros agentes que se administran generalmente a un paciente que está siendo tratado de un cáncer. Los coadyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, suspensores, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes, y dispensadores. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por medio de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede facilitar mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes eliminadores de la tensión superficial o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de los portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Una ruta de administración preferible es la oral, utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que se pueda ajustar de acuerdo con el grado de gravedad del estado de enfermedad que se vaya a tratar.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formulaciones sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) habitual inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o propagadores, como por ejemplo,



almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma de acacia, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos, y carbonato de sodio, (e) retradantes de la disolución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes eliminadores de la tensión superficial, como por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, e (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores.

Las formas de dosificación sólidas descritas anteriormente se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes opacificadores, y también pueden tener una composición tal que liberen el compuesto o los compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones embebidas que se pueden utilizar son las sustancias poliméricas y las ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formas de dosificación se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., uno o varios compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y coadyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de nuez, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar de ese modo una disolución o suspensión.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para la administración rectal son, por ejemplo, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención, por ejemplo, con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a las temperaturas normales pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto, se funden mientras están en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo en ella.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones, e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón, o propelente que pueda ser necesario. También se contempla que están dentro del alcance de esta invención las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, y disoluciones.

Generalmente, dependiendo del modo de administración, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de uno o varios compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y de 99% a 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición tendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de uno o varios compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

Los métodos actuales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición que se va a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un estado de enfermedad de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de los estados de enfermedad concretos, y del anfitrión que experimenta la terapia. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día. Para un adulto humano normal que tenga un peso

corporal de aproximadamente 70 kilogramos, un ejemplo es una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosificación específica utilizada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de numerosos factores incluyendo los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección que está siendo tratada, y la actividad farmacológica del compuesto que se está utilizando. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente concreto es bien conocida para los expertos en la técnica.

#### Utilidad de los compuestos de la invención como agentes de escrutinio

Para emplear los compuestos de la invención en un método de escrutinio de agentes candidato que se unen, por ejemplo, a una quinasa receptora de efrina o EGFR, la proteína se une a un soporte, y se añade un compuesto de la invención al análisis. Alternativamente, el compuesto de la invención se une al soporte y se añade la proteína. Las clases de agentes candidato entre los cuales se pueden buscar agentes de unión novedosos incluyen anticuerpos específicos, agentes de unión no naturales identificados en escrutinios de bibliotecas químicas, análogos peptídicos, etc. Tienen un interés particular los análisis de escrutinio de agentes candidato que tienen una baja toxicidad para las células humanas. Se puede utilizar una amplia variedad de análisis para este fin, incluyendo análisis de unión de proteína a proteína in vitro marcadas, análisis de desplazamiento de la movilidad electroforética, inmunoanálisis para la unión de proteínas, análisis funcionales (análisis de fosforilación, etc.) y similares.

La determinación de la unión del agente candidato, por ejemplo, a una proteína efrina o EGFR, se puede realizar de diferentes maneras. En un ejemplo, se marca el agente candidato (el compuesto de la invención), por ejemplo, con un radical fluorescente o radiactivo y se determina la unión directamente. Por ejemplo, esto se puede realizar anclando toda o una porción la proteína efrina o EGFR a un soporte sólido, añadiendo un agente marcado (por ejemplo un compuesto de la invención en el que al menos un átomo ha sido remplazado por un isótopo detectable), lavando el exceso de reactivo, y determinando si la cantidad de la marca es la que está presente sobre el soporte sólido. Se pueden utilizar diferentes etapas de bloqueo y lavado como es sabido en la técnica.

Por "marcado" en la presente memoria se quiere significar que el compuesto está marcado directamente o indirectamente con una marca que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopos, etiquetas fluorescentes, enzimas, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiquetas quimioluminiscentes, o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específica, el miembro complementario estaría normalmente marcado con una molécula que proporciona la detección, de acuerdo con los procedimientos conocidos, como se ha esbozado anteriormente. La marca puede proporcionar directamente o indirectamente una señal detectable.

En algunas realizaciones, solamente uno de los componentes está marcado. Por ejemplo, la proteína efrina o EGFR puede estar marcada en las posiciones de tirosina utilizando  $^{125}\text{I}$ , o con fluoróforos. Alternativamente, se puede marcar más de un componente con marcas diferentes; utilizando  $^{125}\text{I}$  para las proteínas, por ejemplo, y un fluoróforo para los agentes candidato.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como competidores para escrutar fármacos candidato adicionales. "Agente bioactivo candidato" o "fármaco candidato" o los equivalentes gramaticales utilizados en la presente memoria, describen cualquier molécula, por ejemplo, proteína, oligopéptido, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido, etc., que va a ser sometida a ensayo para determinar su bioactividad. Pueden ser capaces de alterar directamente o indirectamente el fenotipo de proliferación celular o la expresión de una secuencia de proliferación celular, incluyendo tanto secuencias de ácido nucleico como secuencias de proteína. En otros casos, se escruta la alteración de la unión y/o actividad de las proteínas en la proliferación celular. En el caso en el que se escruta la unión o la actividad de la proteína, algunas realizaciones excluyen moléculas que ya se sabe que se unen a esa proteína concreta. Las realizaciones ilustrativas de los análisis descritos en la presente memoria incluyen agentes candidato, que no se unen a la proteína diana en su estado nativo endógeno, denominados en la presente memoria agentes "exógenos". En un ejemplo, los agentes exógenos excluyen adicionalmente los anticuerpos para efrina o EGFR.

Los agentes candidato pueden abarcar numerosas clases químicas, aunque típicamente son moléculas orgánicas que tienen un peso molecular de más de aproximadamente 100 y menos de aproximadamente 2.500 daltons. Los agentes candidato comprenden grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con proteínas, concretamente enlace de hidrógeno y enlace lipófilo, e incluyen típicamente al menos un grupo amino, carbonilo, hidroxilo, éter, o carboxilo, por ejemplo al menos dos de los grupo químicos funcionales. Los agentes candidato comprenden a menudo estructuras carbonadas cíclicas o heterociclos y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas con uno o más de los grupos funcionales anteriores. También se encuentran agentes candidato entre las biomoléculas, incluyendo péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estructurales, o combinaciones de los mismos.

Los agentes candidato se obtienen a partir de una amplia variedad de fuentes incluyendo bibliotecas de compuestos

5 sintéticos o naturales. Por ejemplo, se encuentran disponibles numerosos métodos para la síntesis al azar y dirigida de una amplia variedad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluyendo la expresión de oligonucleótidos aleatorizados. Alternativamente, se encuentran disponibles o se producen fácilmente bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos bacterianos, fúngicos, vegetales y animales. Adicionalmente, las bibliotecas y los compuestos producidos naturalmente o sintéticamente son fácilmente modificados por medio de métodos químicos, físicos y bioquímicos convencionales. Los agentes farmacológicos conocidos se pueden someter a modificaciones químicas dirigidas o al azar, tales como acilación, alquilación, esterificación, amidación para producir análogos estructurales.

10 En un ejemplo, la unión del agente candidato se determina mediante el uso de análisis de unión competitiva. En este ejemplo, el competidor es un radical de unión que se sabe que se une a efrina o EGFR, tal como un anticuerpo, péptido, compañero de unión, ligando, etc. En ciertas circunstancias, puede haber una unión competitiva entre el agente candidato y el radical de unión, desplazando el radical de unión al agente candidato.

15 En algunas realizaciones, el agente candidato está marcado. O bien el agente candidato, o bien el competidor, o bien ambos, se añaden primero a efrina o EGFR durante un tiempo suficiente para permitir la unión, si estuviera presente. Las incubaciones se pueden llevar a cabo a cualquier temperatura que facilite la actividad óptima, típicamente entre 4°C y 40°C.

20 Los períodos de incubación se seleccionan para una actividad óptima, pero también se pueden optimizar para facilitar un escrutinio rápido de alto rendimiento. Típicamente será suficiente entre 0,1 y 1 horas. El exceso de reactivo generalmente se retira o se lava. Después se añade el segundo componente, y se hace un seguimiento del componente marcado, para indicar la unión.

25 En un ejemplo, se añade primero el competidor, seguido del agente candidato. El desplazamiento del competidor es una indicación de que el agente candidato se está uniendo a efrina o EGFR y por lo tanto es susceptible de unión, y potencialmente modulación, de la actividad de la efrina o el EGFR. En esta realización, cualquiera de los componentes puede estar marcado. De este modo, por ejemplo, si el competidor está marcado, la presencia de la marca en la disolución de lavado indica desplazamiento por el agente. Alternativamente, si el agente candidato está marcado, la presencia de la marca en el soporte indica desplazamiento.

30 En una realización alternativa, se añade primero el agente candidato, con incubación y lavado, seguido del competidor. La ausencia de unión con el competidor puede indicar que el agente candidato está unido a efrina o EGFR con una mayor afinidad. De este modo, si el agente candidato está marcado, la presencia de la marca en el soporte, asociada a una carencia de unión al competidor, puede indicar que el agente candidato es capaz de unirse a efrina o EGFR.

35 Puede ser valioso identificar el sitio de unión, por ejemplo, de la efrina o el EGFR. Esto se puede realizar de diferentes maneras. En una realización, una vez que se ha identificado que la efrina o el EGFR se unen al agente candidato, se fragmentan o modifican la efrina o el EGFR y se repiten los análisis para identificar los componentes necesarios para la unión.

40 La modulación se somete a ensayo escrutando agentes candidato capaces de modular la actividad de la efrina o el EGFR, que comprende las etapas de combinar un agente candidato con efrina o EGFR, como antes, y determinar una alteración de la actividad biológica de la efrina o el EGFR. De este modo, en esta realización, el agente candidato debe unirse a (aunque puede no ser necesario), y alterar su actividad biológica o bioquímica como se define en la presente memoria. Los métodos incluyen tanto métodos de escrutinio *in vitro* como de escrutinio *in vivo* de las células para determinar alteraciones en la viabilidad celular, la morfología, y similares.

Alternativamente, se puede utilizar un escrutinio diferencial para identificar fármacos candidato que se unen a efrina o EGFR nativos, pero que no se pueden unir a efrina o EGFR modificados.

45 En los análisis se pueden utilizar controles positivos y controles negativos. Por ejemplo, todos los controles y las muestras de ensayo se realizan al menos por triplicado para obtener resultados estadísticamente significativos. La incubación de las muestras se realiza durante un tiempo suficiente para la unión del agente a la proteína. Después de la incubación, las muestras se liberan mediante lavado del material unido no específicamente y se determina la cantidad de agente unido, generalmente marcado. Por ejemplo, cuando se emplea una radiomarca, las muestras se pueden someter a recuento en un contador de centelleo para determinar la cantidad de compuesto unido.

50 En los análisis de escrutinio se puede incluir una variedad de agentes reactivos distintos. Estos incluyen reactivos como sales, proteínas neutras, por ejemplo, albúmina, detergentes, etc. que se pueden utilizar para facilitar la unión proteína a proteína óptima y/o reducir las interacciones no específicas o de fondo. Asimismo se pueden utilizar reactivos que mejoran por otra parte la eficacia del análisis, tales como inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleasa, agentes anti-microbianos, etc. La mezcla de componentes se puede añadir en cualquier orden que proporcione la unión requisito.

55

Abreviaturas y sus definiciones

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados:

Ac = acetilo

ATP = adenosina trifosfato

5 BNB = ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico

Boc = t-butiloxicarbonilo

br = ancho

Bu = butilo

C = grados Celsius

10 c- = ciclo

CBZ = carbobenzoxi = benciloxicarbonilo

d = doblete

dd = doblete de dobletes

dt = doblete de tripletes

15 DBU = diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DCM = diclorometano = cloruro de metileno =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

DCE = 1,2-dicloroetano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIC = diisopropilcarbodiimida

20 DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

DVB = 1,4-divinilbenceno

25 EEDQ = 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina

EI = ionización por Impacto de Electrones

Et = etilo

Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo

g = gramo o gramos

30 GC = cromatografía de gases

h o hr = hora u horas

HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HMDS = hexametildisilazano

HOAc = ácido acético

35 HOBt = hidroxibenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

- L = litro o litros  
M = molar o molaridad  
m = multiplete  
Me = metilo
- 5 mesilo = metanosulfonilo  
mg = miligramo o miligramos  
MHz = megahertzios (frecuencia)  
Min = minuto o minutos  
mL = mililitro o mililitros
- 10 mM = milimolar  
mmol = milimol o milimoles  
mol = mol o moles  
MS = análisis de espectral de masas  
MTBE = metil t-butil éter
- 15 N = normal o normalidad  
NBS = N-bromosuccinimida  
NCS = N-clorosuccinimida  
nM = nanomolar  
NMO = óxido de N-metilmorfolina
- 20 RMN = espectroscopia de resonancia magnética nuclear  
PEG = polietilenglicol  
pEY = poli-glutamina, tirosina  
Ph = fenilo  
PhOH = fenol
- 25 PfP = pentafluorofenol  
PfPy = pentafluoropiridina  
PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio  
Py = piridina  
PyBroP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
- 30 q = cuartete  
RT = temperatura ambiente  
Sat = saturada  
s = singlete  
s- = secundario
- 35 t- = terciario  
t o tr = triplete

TBDMS = t-butildimetilsililo

TES = trietilsilano

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

5 TMOF = ortoformiato de trimetilo

TMS = trimetilsililo

tosilo = p-toluenosulfonilo

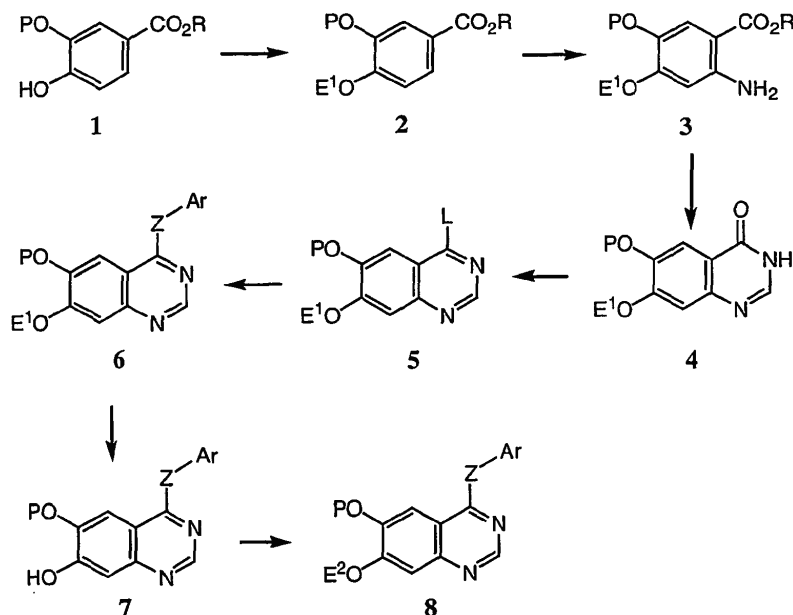
Trt = trifenilmetilo

uL = microlitro o microlitros

10 uM = micromol o micromoles o micromolar

Síntesis de Compuestos

Esquema 1



15 El esquema 1 representa una ruta sintética general para compuestos de la invención y no se pretende que sea limitante. Los ejemplos específicos se describen después de esta descripción sintética general. Un éster benzoico 1, donde R es típicamente pero no necesariamente un radical metilo y P es típicamente pero no necesariamente un grupo alquilo, es O-alkilado en el oxígeno en *para* con respecto al grupo carboxilato con un electrófilo para proporcionar un derivado sustituido 2. P es típicamente un grupo alquilo inferior, pero puede ser un grupo protector que es eliminado más tarde en una síntesis. Cuando P es un grupo alquilo inferior, éste puede poseer funcionalidad inicialmente, o se puede derivatizar para que contenga tal funcionalidad en varias fases de la síntesis. El grupo, E<sup>1</sup>, representa un grupo protector, por ejemplo bencilo, o un grupo que o tiene radicales presentes en los compuestos de la invención o posee funcionalidades que sirven como precursores de tales grupos. La nitración del anillo aromático y la reducción del grupo nitro correspondiente se llevan a cabo de una manera regio- y quimioselactiva por medio de métodos bien conocidos en la técnica para producir un derivado antranilato 3. La formación de quinazolín-4-ona 4 se lleva a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo calentando 3 en una disolución de formamida en presencia de formiato de amonio, o en otro ejemplo calentando directamente con hidrocloreto de formamidina. La introducción de la funcionalidad de la posición 4 se lleva a cabo por medio de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la quinazolín-4-ona 4 se convierte en una quinazolína intermedia 5, donde "L" representa un grupo eliminable, por ejemplo cloro. La quinazolína 5 se convierte a continuación en 6 mediante reacción con una gama de nucleófilos, por ejemplo aminas, alcoholes, y tioles. Después de la formación de 6, el grupo "Z" se deja "tal cual" o se convierte en alguna fase posterior en un derivado del mismo. Por ejemplo cuando Z es -NH-, el hidrógeno

20

25

30

sobre el nitrógeno se puede remplazar opcionalmente por un grupo alquilo, o cuando Z es azufre, ese átomo de azufre se puede oxidar a, por ejemplo, una sulfona. El compuesto **6** puede representar un compuesto de la invención o, por ejemplo cuando E<sup>1</sup> sirve como grupo protector, E<sup>1</sup> se puede eliminar para proporcionar el fenol **7**. La introducción de un grupo E<sup>2</sup> se lleva a cabo mediante métodos bien establecidos en la técnica, por ejemplo alquilación con un haluro de alquilo apropiadamente derivatizado.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera para utilizar la invención descrita anteriormente, así como para representar las mejores maneras contempladas para llevar a cabo diversos aspectos de la invención. Se entiende que estos ejemplos se presentan con fines ilustrativos. Todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan como referencia en su totalidad. Generalmente, cada ejemplo expuesto más abajo describe una síntesis multi-etapa como se ha esbozado anteriormente. Los compuestos de acuerdo con la invención se indican con un asterisco.

#### Ejemplo 1

1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol

1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol: A una disolución de 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-D-glucitol (1,19 g, 7,4 mmol) en diclorometano se le añadió piridina (1 mL, 12,36 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,69 mL, 8,92 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente a lo largo de 12 horas. El disolvente se eliminó y el residuo amorfo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (por ejemplo HCl 0,1 M). La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo adicional y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración seguido de secado a vacío proporcionaron 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol (1,67 g, rendimiento 94%) en forma de un aceite incoloro. GCMS calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>SO<sub>6</sub>: 238 (M<sup>+</sup>).

4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol: Se suspendió hidrocloreto de 4-cloro-6-(metil-oxi)-7-[(fenilmetil)oxi]quinazolina (22,91 g, 67,9 mmol) en isopropanol seguido de adición de 3,4-dicloroanilina (13,2 g, 81,5 mmol) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (1 mL). La mezcla se llevó a reflujo a lo largo de 12 horas y se diluyó con éter etílico (150 mL). El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter etílico adicional y se secó. La sustancia se recogió a continuación en ácido trifluoroacético (150 mL) y se llevó a reflujo a lo largo de 1 hora. La disolución se enfrió a temperatura ambiente después se concentró a vacío para producir un residuo cristalino. El residuo se suspendió en acetonitrilo (100 mL) seguido de adición de éter etílico (100 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con éter etílico adicional, después se secó a vacío para producir 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (21,49 g, rendimiento 64%) en forma de un sólido de color tostado. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,09 (s ancho, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,98 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 337 (MH<sup>+</sup>).

hidrocloreto de 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: Una suspensión de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (1,70 g, 3,78 mmol), 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol (1,00 g, 4,20 mmol), y carbonato de potasio (2,64 g, 19,10 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 80°C en nitrógeno durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con LiCl al 5% (2 x 50 mL), y salmuera (50 mL) a continuación se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración, la concentración y la cromatografía en columna sobre sílice (diclorometano/metanol 97:3) produjeron un sólido, que se disolvió en metanol (50 mL), y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con metanol (2 x 20 mL), y se secó para proporcionar 0,99 g (51%) de hidrocloreto de 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol en forma de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,51 (s ancho, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>: 478 (MH<sup>+</sup>).

Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,76 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,11 (dd, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 540 (MH<sup>+</sup>).

1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,77 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 556 (MH<sup>+</sup>).

- 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,05 (s ancho, 1H), 4,63 (dd, 2H), 4,03 (ddd AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{23}H_{24}N_3O_5Cl$ : 458 ( $MH^+$ ).
- 5 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,06 (s ancho, 1H), 4,63 (dd, 2H), 4,03 (ddd AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 3H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{20}N_3O_5BrClF$ : 542 ( $MH^+$ ).
- 10 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,20 (s ancho, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,51 (d tr, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,07 (ddd AB 2H), 3,94 (s, 3H), 4,00-3,88 (m, 3H) 3,31 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{20}N_3O_5ClF_2$ : 480 ( $MH^+$ ).
- 15 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,03 (ddd AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 3H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{20}N_3O_5Cl_2F$ : 496 ( $MH^+$ ).
- 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,27 (d tr, 1H), 5,04 (s ancho, 1H), 4,63 (dd, 2H), 4,02 (ddd AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s ancho, 1H), 3,87 (d 2H), 3,30 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{21}N_3O_5ClF$ : 462 ( $MH^+$ ).
- 20 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H) 7,74 (d, 1H), 7,26 (s, 1H) 5,03 (s ancho, 1H), 4,62 (dd AB, 2H), 4,02 (ddd AB, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s ancho, 1H), 3,85 (d, 2H) 3,30 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{21}N_3O_5BrCl$ : 524 ( $MH^+$ ).
- 25 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(3-bromo-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 5,04 (s ancho, 1H), 4,63 (dd AB, 2H), 4,03 (ddd AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s ancho, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{23}H_{24}N_3O_5Br$ : 502 ( $MH^+$ ).
- 1,4:3,6-Dianhidro-5-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-D-glucitol: MS (EI) para  $C_{22}H_{21}N_3O_5Cl_2$ : 478 ( $MH^+$ ).
- 30 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-difluorometil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,84 (tr, 1H), 5,12 (s ancho, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,06 (ddd AB, 2H), 3,98-3,90 (m, 6H); MS (EI) para  $C_{22}H_{19}N_3O_5BrClF_2$ : 558 ( $MH^+$ ).
- 35 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-etil-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 5,04 (s ancho, 1H), 4,62 (dd AB, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 5H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 1,13 (tr, 3H); MS (EI) para  $C_{23}H_{23}N_3O_5BrCl$ : 536 ( $MH^+$ ).
- 40 1,4:3,6-Dianhidro-5-desoxi-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-xilo-hexitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92-3,81 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}N_3O_4BrCl$ : 492 ( $MH^+$ ).
- 45 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-metil-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-L-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 9,82 (s ancho, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, 1H), 7,60-7,58 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,06 (s ancho, 1H), 5,64-5,62 (m, 2H), 4,10-4,07 (dd, 1H), 4,02-4,01 (d, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,88 (m ancho, 1H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{20}Cl_3N_3O_5$ : 511,91 ( $MH^+$ ).
- 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol hidrocioruro de : RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70-7,53 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,64-4,63 (ancho, 1H), 4,13-4,10 (dd, 1H), 4,02-4,01 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,89-3,88 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{20}Cl_2FN_3O_5$ : 495,96 ( $MH^+$ ).
- 50 1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-glucitol hidrocioruro de : RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 9,62 (s ancho, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81-7,81 (dd, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,03-5,02 (d, 1H), 4,75-4,74 (tr, 1H), 4,59-4,58 (d, 1H), 4,12-4,10 (dd, 1H), 4,03-4,02 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,60-3,58 (dd, 1H), 2,88 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{21}BrClN_3O_5$ : 521,9 ( $MH^+$ ).



## Ejemplo 2

Etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]-L-sorbosa

5 etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-D-fructosa: Una disolución de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-D-fructosa (2,00 g, 8,06 mmol), etilenglicol (5,00 g, 80,6 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (1,53 g, 8,06 mmol) en benceno (100 mL) se sometió a reflujo durante 90 min utilizando un aparato Dean-Stark Trap. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL) después salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración, la concentración y la cromatografía en columna sobre sílice (hexano/acetato de etilo 1:1) proporcionaron 1,44 g (rendimiento 61%) de etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-D-fructosa en forma de un sólido incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 8,08 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 5,38 (dd, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,21-4,02 (m, 7H), 3,86 (d, 1H), 3,75 (d, 1H).

15 etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-D-fructosa: A una disolución de etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-D-fructosa (1,44 g, 4,93 mmol) en metanol (40 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% (0,38 g, 4,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La neutralización con HCl 1 M, seguido de concentración y cromatografía en columna sobre sílice (hexano/acetato de etilo 1:2) proporcionaron 0,74 g (rendimiento 80%) de etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-D-fructosa en forma de un sólido incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 4,60 (t, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,05-3,98 (m, 5H), 3,82 (s, 2H), 3,62 (dd, 1H), 2,65 (d, 1H).

20 etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(metilsulfonil)-D-fructosa: A una disolución de etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-D-fructosa (0,74 g, 3,93 mmol) y trietilamina (1,20 g, 11,86 mmol) en diclorometano (40 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,90 g, 7,88 mmol) a 0°C en nitrógeno. La disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 13 h. Se añadió diclorometano (50 mL), y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), agua (30 mL), y salmuera (30 mL) a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración proporcionaron 1,02 g (97%) de etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(metilsulfonil)-D-fructosa en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 5,08 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,93 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,13 (s, 3H).

25 etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]-L-sorbosa: Una suspensión de 4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (235 mg, 0,48 mmol), etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(metilsulfonil)-D-fructosa (190 mg, 0,71 mmol), y carbonato de potasio (329 mg, 2,38 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 130°C en nitrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se lavaron con LiCl al 5% (2 x 25 mL), y salmuera (25 mL) a continuación se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La filtración y la cromatografía en columna sobre sílice (diclorometano/acetona 9:1 a diclorometano/acetona 7:3) produjeron 77 mg (29%) de etilenglicol acetal de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-sorbosa en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,70 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 3,78 (d, 1H); MS (EI) para  $C_{23}H_{21}N_3O_6BrCl$ : 550 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 3

1,4:3,6-Dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]-5-desoxi-5-metiliden-D-xilo-hexitol:

40 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-D-*arabino*-hexitol: A una disolución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-5-O-(fenilcarbonil)-D-*arabino*-hexitol (329 mg, 1,34 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% (95 mg, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La neutralización con cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano, seguido de concentración y cromatografía en columna sobre sílice (hexano/acetato de etilo 1:1) proporcionó 141 mg (74%) de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-D-*arabino*-hexitol en forma de un sólido incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 5,37 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 2,70 (d, 1H).

45 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-5-O-(metilsulfonil)-D-*arabino*-hexitol: A una disolución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-D-*arabino*-hexitol (135 mg, 0,95 mmol) y trietilamina (288 mg, 2,85 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (222 mg, 1,94 mmol) a 0°C en nitrógeno. La disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió diclorometano (50 mL) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL) a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración proporcionaron 213 mg (72%) de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-5-O-(metilsulfonil)-D-*arabino*-hexitol en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 5,40 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H).

55

1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]-5-desoxi-5-metiliden-D-xilo-hexitol: Una suspensión de 4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (425 mg, 0,86 mmol), 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-5-O-(metilsulfonil)-D-*arabino*-hexitol (208 mg, 0,94 mmol), y carbonato de potasio (594 mg, 4,30 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 130°C en nitrógeno durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se lavaron con LiCl al 5% (2 x 25 mL), y salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (97:3 diclorometano/ metanol) produjo 234 mg (54%) de 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]-5-desoxi-5-metiliden-D-xilo-hexitol en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,01 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{19}N_3O_4BrCl$ : 504 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 4

Metil-3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi) quinazolin-7-il]-2-O-metil- $\alpha$ -D-idofuranosido

A una mezcla de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-(D)-glicitol (4,32 g, 17,3 mmol), trietilamina (4,91 mL, 35,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,63 g, 5,2 mmol) en diclorometano (50 mL) de -10° a -15° se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (3,48 mL, 20,7 mmol) gota a gota a lo largo de diez minutos y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla se vertió en 100 mL de agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y después se concentraron. El triflato bruto se suspendió en tolueno (50 mL) seguido de adición de 1,8-diazabicyclo[4,5,0]undec-7-eno (5,25 mL, 34,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se repartió, después la porción acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo-hexano al 5-20%) para producir 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-*arabino*-hex-1-enitol, en forma de un sólido de color blanco, 3,10 g, rendimiento 77%. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 8,08-8,06 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 6,62-6,61 (d, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,32-5,26 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 2H), 4,18-4,14 (tr, 1H), 3,61-3,56 (tr, 1H).

Metil-3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- $\beta$ -L-glucofuranosido: A una disolución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-*arabino*-hex-1-enitol (1,00 g, 4,3 mmol) en metanol (17 mL) a -4°C se le añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (85%, 1,35 g, 8,6 mmol), y la mezcla resultante se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, acetato de etilo-hexano al 25-60%) para producir metil-3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- $\beta$ -L-glucofuranosido en forma de un sólido de color blanco, 1,03 g, rendimiento 83%. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 8,11-8,08 (d, 2H), 7,61-7,56 (tr, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 5,24-5,17 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,22-4,18 (dd, 1H), 4,08-4,04 (dd, 1H) 3,36 (s, 3H).

Metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- $\beta$ -L-glucofuranosido: Una mezcla de metil-3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- $\beta$ -L-glucofuranosido (1,03 g, 3,7 mmol), óxido de plata (I) (0,85 g, 3,7 mmol) y yoduro de metilo (0,34 mL, 5,5 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se filtró sobre celite, se adsorbió sobre gel de sílice (10 g) y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo-hexano al 5-30%) para producir metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- $\beta$ -L-glucofuranosido en forma de un aceite incoloro, 0,82 g, rendimiento 76%. RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 8,11-8,09 (d, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 5,24-5,20 (m, 1H), 5,18-5,09 (tr, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,61-4,60 (d, 1H), 4,21-4,17 (tr, 1H), 4,08-4,03 (tr, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).

Metil-3,6-anhidro-2-O-metil- $\alpha$ -D-idofuranosido: Una disolución de metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- $\beta$ -L-glucofuranosido (820 mg, 3,1 mmol) e hidróxido de sodio al 50% (248 mg, 3,1 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La sustancia se adsorbió sobre gel de sílice (5 g) y se hizo pasar a través de una columna corta (acetato de etilo al 15% en hexanos a metanol al 5% en acetato de etilo) para producir metil-3,6-anhidro-2-O-metil- $\alpha$ -D-idofuranosido en forma de un aceite incoloro, 420 mg, rendimiento 85% RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 5,04 (s, 1H), 5,84-5,81 (tr, 1H), 4,44-4,42 (tr, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,75-2,72 (d, 1H).

Metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)- $\beta$ -L-glucofuranosido: El metil-3,6-anhidro-2-O-metil- $\alpha$ -D-idofuranosido (420 mg, 2,6 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL) y piridina (0,36 mL, 3,7 mmol) a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,14 mL, 3,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-

O-(metilsulfonil)-β-L-glucofuranosido en forma de un aceite incoloro, 669 mg, rendimiento 95%, que se utilizó sin purificación adicional.

Metil-3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-α-D-idofuranosido: El metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-β-L-glucofuranosido (314 mg, 1,1 mmol) se disolvió en DMF (3 mL). A esta disolución se le añadió carbonato de potasio (404 mg, 2,9 mmol) y trifluoroacetato de 4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-metiloxi-7-hidroxiquinazolin (280 mg, 0,59 mmol). La mezcla resultante se calentó a 135°C durante 18h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, metanol al 2-7% en acetato de etilo:hexanos 1:1) para producir metil-3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-α-D-idofuranosido en forma de un sólido de color blanco, 181 mg, rendimiento 28%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; Metanol-d<sub>4</sub>): 8,75 (s, 1H), 8,04-8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,75 (d, 1H), 7,64-7,61 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,16-5,14 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,89 (ancho, 1H), 4,69-4,68 (d, 1H), 4,46-4,42 (dd, 1H), 4,09 (ancho, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 551,88 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 5

Hidrocloruro de metil-3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-β-D-idofuranosido

3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosa: Una mezcla de tetróxido de osmio (4% en agua, 0,25 mL, 0,03 mmol) y N-metilmorfolina (505 mg, 4,3 mmol) en 3 mL de acetona al 50% en agua se templó a 60°C. Se añadió una disolución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-*arabino*-hex-1-enitol (2,00 g, 8,6 mmol) en 6 mL de acetona al 50% en agua a lo largo de 3 horas. Durante este tiempo se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (1,01 g, 8,6 mmol) en pequeñas porciones periódicamente. Una vez completado el procedimiento de adición la reacción se agitó durante otra hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla bruta se aplicó a una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía instantánea (metanol al 0-6% en acetato de etilo:hexano al 1:1) para producir 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosa en forma de un sólido de color blanco, 1,5 g, rendimiento 65%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 8,01-7,95, (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 5,18-5,11 (m, 2H), 4,85-4,81 (m, 1H, m), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 1H).

3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosido: La 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosa (576 mg, 2,2 mmol) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 346 mg, 8,7 mmol) y yoduro de metilo (0,54 mL, 8,7 mmol) en 5 mL de DMF a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se sofocó con agua (5 mL). La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo en hexano al 5-20%) para producir 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosido en forma de un sólido de color blanco, 270 mg, rendimiento 42%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8,09-8,07 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,48-7,27 (m, 2H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,07-5,06 (d, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,73-4,71 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,85-3,83 (tr, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

Metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-α-L-glucofuranosido: Una disolución de metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosido (230 mg, 0,92 mmol) e hidróxido de sodio al 50% (74 mg, 0,92 mmol) en metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice (2 g) y se hizo pasar a través de una columna corta (acetato de etilo al 15% en hexanos a metanol al 5% en acetato de etilo) para proporcionar un aceite incoloro que se empleó directamente en la siguiente etapa, 140 mg, 0,72 mmol, rendimiento 95%. El alcohol se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió piridina (121 μL, 1,03 mmol) a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (27 μL, 0,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-α-L-glucofuranosido en forma de un aceite incoloro, 190 mg, rendimiento 96%.

Hidrocloruro de 3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-β-D-idofuranosido: El metil-3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-α-L-glucofuranosido, (40 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF (1 mL). A esta disolución se le añadieron carbonato de potasio (74 mg, 0,54 mmol) y trifluoroacetato de 4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-metiloxi-7-hidroxiquinazolin (64 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se calentó a 135°C durante 18h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mL), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, metanol al 2-7% en acetato de etilo:hexanos 1:1) para producir un sólido de color blanco que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones puras se liofilizaron para producir un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en metanol (2 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (2 mL) y la mezcla se evaporó a vacío. Este procedimiento de evaporación se repitió tres veces para producir hidrocloruro de metil-3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-

clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-β-D-idofuranosido, 9,2 mg, rendimiento 12%, en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; Metanol-d<sub>4</sub>): 8,75 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 7,64-7,62 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,16-5,15 (d, 1H), 5,09-5,08 (d, 1H), 4,79-4,71 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,89-3,87 (tr, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 551,82 (MH<sup>+</sup>).

5

## Ejemplo 6

3,6-Anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-1,2-O-(1-metiletiliden)-β-D-idofuranosa

3,6-Anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosa Una mezcla de 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosa (1,00 g), 2,2-dimetoxipropano (0,63 mL), ácido *p*-toluenosulfónico (20 mg) y benceno (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después se adsorbió sobre gel de sílice (10g) y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo al 5-35% en hexanos) para producir 3,6-anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosa en forma de un aceite incoloro, 0,85 g, rendimiento 74%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8,08-8,06 (d, 2H), 7,59-7,56 (tr, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 5,99-5,98 (d, 1H), 5,35-5,31 (tr, 1H), 5,10-5,08 (d, 1H), 4,66-4,65 (d, 1H), 4,61-4,60 (d, 1H), 4,20-4,16 (dd, 1H), 3,91-3,74 (tr, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

3,6-Anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(metilsulfonil)-α-L-glucofuranosa: Una disolución de 3,6-anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(fenilcarbonil)-α-L-glucofuranosa (850mg) e hidróxido de sodio al 50% (111 mg) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se adsorbió después sobre gel de sílice (5 g) y se hizo pasar a través de una columna corta (acetato de etilo al 15% en hexanos a metanol al 5% en acetato de etilo) y el alcohol intermedio, 390 mg, rendimiento 70%, se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa. El alcohol se disolvió en diclorometano (10 mL) y piridina (0,32 mL) a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,12 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir 3,6-anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(metilsulfonil)-α-L-glucofuranosa en forma de un aceite incoloro, 485 mg, rendimiento 90%, que se empleó inmediatamente en la siguiente etapa.

3,6-Anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-1,2-O-(1-metiletiliden)-β-D-idofuranosa: La 3,6-Anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(metilsulfonil)-α-L-glucofuranosa, (85 mg, 0,30 mmol) se disolvió en DMF (3 mL). A esta disolución se le añadió carbonato de potasio (168 mg, 1,21 mmol) y trifluoroacetato de 4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-metiloxi-7-hidroxiquinazolina (145 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se calentó a 135°C durante 18h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, Metanol al 2-7% en acetato de etilo:hexanos 1:1) para producir 3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-1,2-O-(1-metiletiliden)-β-D-idofuranosa, 121 mg, rendimiento 77%, en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; Metanol-d<sub>4</sub>): 8,48 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,95-5,94 (d, 1H), 5,18-5,17 (d, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 2H), 4,28-4,22 (dd, 1H), 4,08-4,06 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 563,83 (MH<sup>+</sup>).

30

35

## Ejemplo 7

(3S,8aS)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina y (3R,8aS)-3-(clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina

Se añadió (S)-(+)-prolinol (6,00 g, 59,3 mmol) a epiclorhidrina (47 mL, 600 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a 40°C durante 0,5 h y después se concentró a vacío. El aceite residual se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (18 mL) agitando. La mezcla se calentó a 170-180°C durante 1,5 h, se vertió sobre hielo (300 mL) y después se alcalinizó con carbonato de sodio a pH~8. La mezcla se repartió entre acetato de etilo/hexanos y se filtró. El producto filtrado se separó y la porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo para el producto menos polar y después metanol al 30% en acetato de etilo). (3S,8aS)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina (producto menos polar) (1,87 g, 10,7 mmol, rendimiento 18%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,06 (dd, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 3H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,39-1,24 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NOCl: 176 (MH<sup>+</sup>). (3R,8aS)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina (1,54 g, 8,77 mmol, rendimiento 15%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,94-3,77 (m, 4H), 3,55 (dd, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 3H), 1,49-1,38 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NOCl: 176 (MH<sup>+</sup>).

Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por sustancias de partida alternativas, se prepararon los siguientes reactivos:

55

(3R,8aR)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,05 (dd, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 3H), 1,89-1,67 (m, 3H), 1,39-1,25 (m, 1H); MS (EI) para  $C_8H_{14}NOCl$ : 176 ( $MH^+$ ).

5 (3S,8aR)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,93-3,77 (m, 4H), 3,55 (dd, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 3H), 1,49-1,37 (m, 1H); MS (EI) para  $C_8H_{14}NOCl$ : 176 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 8

Hidrocloreto de *N*-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

10 hidrocloreto de *N*-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Se disolvieron (3S,8aS)-3-(clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina (115 mg, 0,655 mmol) y sal de ácido trifluoroacético de 4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (347 mg, 0,655 mmol) en dimetilacetamida (0,8 mL) y se añadió carbonato de potasio (452 mg, 3,28 mmol). La mezcla se agitó a 130°C durante 36 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo y la porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-etanol 1:1). La sustancia purificada se disolvió en etanol y se trató con una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,25 mL) y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para proporcionar hidrocloreto de *N*-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina en forma de un sólido de color pardo (131 mg, 0,222 mmol, rendimiento 34%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,9-11,5 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,47-4,25 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,96-3,00 (m, 6H), 2,18-1,88 (m, 3H), 1,73-1,57 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{23}H_{23}N_4O_3Cl_2Br$ : 553 ( $MH^+$ ).

25 Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

*N*-(3,4-Diclorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina hidrocloreto de : RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,5-11,2 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,45-4,24 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,93-3,00 (m, 6H), 2,20-1,90 (m, 3H), 1,74-1,56 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{23}H_{24}N_4O_3Cl_2$ : 475 ( $MH^+$ ).

30 *N*-(3,4-Diclorofenil)-7-((3R,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina hidrocloreto de : RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,6-11,3 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,45-4,25 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,96-2,98 (m, 6H), 2,19-1,89 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{23}H_{24}N_4O_3Cl_2$ : 475 ( $MH^+$ ).

35 *N*-(3,4-Diclorofenil)-7-((3R,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina hidrocloreto de : RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,6-11,4 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,70-3,03 (m, 5H), 2,14-2,04 (m, 4H); MS (EI) para  $C_{23}H_{24}N_4O_3Cl_2$ : 475 ( $MH^+$ ).

40 *N*-(3,4-Diclorofenil)-7-((3S,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina hidrocloreto de : RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,7-11,5 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,69-3,04 (m, 5H), 2,14-2,03 (m, 4H); MS (EI) para  $C_{23}H_{24}N_4O_3Cl_2$ : 475 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 9

Hidrocloreto de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

45 Acetato de (3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil: Se agitaron (3S,8aS)-3-(clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina (2,30 g, 13,1 mmol) y acetato de potasio (12,8 g, 131 mmol) en dimetilformamida (25 mL) a 140°C durante 20 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó dos veces con agua, después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar acetato de (3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil en forma de un aceite de color pardo (2,53 g, 12,7 mmol, rendimiento 97%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,14-4,02 (m, 3H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,09 (dt, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,21-2,00 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,39-1,24 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{10}H_{17}NO_3$ : 200 ( $MH^+$ ).

- (3S,8aS)-Hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetanol: El acetato de (3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo (2,36 g, 11,9 mmol) se trató con metóxido de sodio (solución en metanol al 25% en peso; 2,7 mL) durante 0,5 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 mL, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación se concentró a vacío para proporcionar una suspensión que se diluyó con diclorometano, se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar (3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetanol en forma de un aceite de color pardo (1,93 g, rendimiento >100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,05 (dd, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,10 (dt, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,24-1,98 (m, 4H), 1,97-1,70 (m, 3H), 1,44-1,28 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 158 (MH<sup>+</sup>).
- metanosulfonato de (3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: El (3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo (1,00 g, 6,37 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL) y se añadió trietilamina (2,4 mL, 17,3 mmol) a 0°C seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,93 mL, 12,0 mmol). La disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,25 h y a continuación se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La porción orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La porción acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar metanosulfonato de (3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo en forma de un aceite de color naranja-pardo (1,20 g, 5,1 mmol, rendimiento 80%). MS (EI) para C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S: 236 (MH<sup>+</sup>).
- hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Se disolvió sal de ácido trifluoroacético de 4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (307 mg, 0,655 mmol) en dimetilformamida (1 mL) y se añadió carbonato de potasio (452 mg, 3,28 mmol) seguido de metanosulfonato de (3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo (250 mg, 1,06 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 41 h y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-etanol 1:1). La sustancia purificada se disolvió en metanol y se trató con una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,1 mL) y la mezcla se concentró a vacío para proporcionar hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido (66 mg, 0,125 mmol, rendimiento 19%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,9-11,5 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,39-8,35 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,48-4,24 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,78-2,96 (m, 5H), 2,17-1,90 (m, 3H), 1,72-1,58 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>FCl<sub>2</sub>: 493 (MH<sup>+</sup>).
- Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:
- Hidrocloruro de *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,9-11,6 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,48-4,24 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,80-2,96 (m, 5H), 2,18-1,90 (m, 3H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>Cl: 477 (MH<sup>+</sup>).
- N*-(4-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,70 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>FCIBr: 537 (MH<sup>+</sup>).
- N*-(4,5-Dicloro-2-fluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,91 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,13 (dt, 1H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,91-1,69 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>FCl<sub>2</sub>: 493 (MH<sup>+</sup>).
- N*-(4-Bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-((3S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,95 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,13 (dt, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 3H), 1,42-1,28 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>FCIBr: 537 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 10

- N*-(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-((octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetil)oxi)quinazolin-4-amina
- Octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetanol: Se añadió gota a gota octahidro-2*H*-quinolizin-3-carboxilato de etilo (2,35 g, 11,1 mmol) a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 33 mL, 33

5 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente acetato de etilo (6 mL), seguido de agua (1,25 mL), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (5 mL) y agua (1,25 mL). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con éter. El producto filtrado se concentró a vacío y se secó rigurosamente para proporcionar octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetanol en forma de un aceite de color amarillo (1,66 g, 9,82 mmol, rendimiento 88%). MS (EI) para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO: 170 (MH<sup>+</sup>).

10 Metanosulfonato de octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetilo: El octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetanol (600 mg, 3,55 mmol) se disolvió en diclorometano (8 mL) y se añadió trietilamina (1,5 mL, 10,8 mmol) a 0°C seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,56 mL, 7,16 mmol). La disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,25 h y a continuación se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar metanosulfonato de octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetilo en forma de un aceite de color naranja (796 mg, 3,22 mmol, rendimiento 91%). MS (EI) para C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S: 248 (NH<sup>+</sup>).

15 *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina: El hidrocloreto de 4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (469 mg, 1,20 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 mL) y se añadió carbonato de potasio (828 mg, 6,00 mmol) seguido de metanosulfonato de octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetilo (466 mg, 1,89 mmol) en dimetilformamida (1 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 38 h y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 15-20% en diclorometano). La sustancia purificada se cristalizó en metanol para proporcionar *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(octahidro-2*H*-quinolizin-3-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina en forma de un sólido de color crema (83,4 mg, 0,165 mmol, rendimiento 14%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,69 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,09 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,46-0,95 (m, 5H); MS (EI) para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>FCl<sub>2</sub>: 505 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 11

(3*S*,8*aS*)-3-({[4-[(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona

30 (3*S*,8*aS*)-3-(Hidroximetil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona: Una disolución de 1-[(2*S*)-3-hidroxi-2-({[fenilmetil]oxi]carbonil)amino]propil-L-prolinato de metilo (3,50 g, 10,4 mmol) en metanol se añadió un paladio sobre carbono al 5% (50% en peso en agua) en metanol y se trató con hidrógeno a 2,81 kg/cm<sup>2</sup> durante 1 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se llevó a reflujo brevemente y a continuación se enfrió y se concentró a vacío para proporcionar (3*S*,8*aS*)-3-(hidroximetil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona en forma de un sólido incoloro (1,50 g, 8,83 mmol, rendimiento 85%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,28-7,22 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,92 (dt, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,02-1,73 (m, 3H); MS (EI) para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 171 (MH<sup>+</sup>).

40 (3*S*,8*aS*)-3-({[1,1-Dimetiletil](dimetil)silil]oxi}metil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona: A una disolución de (3*S*,8*aS*)-3-(hidroximetil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (1,49 g, 8,82 mmol) en dimetilformamida (20 mL) se le añadió trietilamina (2,45 mL, 17,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,882 mmol). La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,66 g, 17,6 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color pardo pálido que se trituró con acetato de etilo para proporcionar (3*S*,8*aS*)-3-({[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi}metil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona en forma de un sólido de color blanquecino (1,74 g, 5,84 mmol, rendimiento 66%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,09-5,90 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,10 (ddd, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); MS (EI) para C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si: 285 (MH<sup>+</sup>).

50 (3*S*,8*aS*)-3-({[1,1-Dimetiletil](dimetil)silil]oxi}metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona: Se añadió (3*S*,8*aS*)-3-({[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi}metil)hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (1,51 g, 5,32 mmol) en dimetilformamida (8 mL) a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60% en peso; 213 mg, 5,32 mmol) en dimetilformamida (8 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,25 h y a continuación se añadió gota a gota yodometano (0,332 mL, 5,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y a continuación se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar (3*S*,8*aS*)-3-({[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi}metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona en forma de un aceite de color amarillo (1,552 g, 5,21 mmol) que se

disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano; 10,4 mL, 10,4 mmol) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 10% en diclorometano) para proporcionar (3S,8aS)-3-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona en forma de un aceite de color amarillo (496 mg, 2,70 mmol, rendimiento 51% a partir de (3S,8aS)-3-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,98-3,93 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (dd, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 1H); MS (EI) para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : 185 ( $\text{MH}^+$ ).

(3S,8aS)-3-(((4-[(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona: La (3S,8aS)-3-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (505 mg, 2,74 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL) y se añadió trietilamina (0,8 mL, 5,75 mmol) a 0°C seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,45 mL, 5,81 mmol). La disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,25 h y a continuación se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar metanosulfonato de [(3S,8aS)-2-metil-1-oxooctahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-il]metilo en forma de un aceite de color naranja (538 mg, 2,05 mmol, rendimiento 75%). El hidrocloreto de 4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (469 mg, 1,20 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 mL) y se añadió carbonato de potasio (828 mg, 6,00 mmol) seguido de metanosulfonato de [(3S,8aS)-2-metil-1-oxooctahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-il]metilo (538 mg, 2,05 mmol) en dimetilformamida (1 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 34 h y a continuación se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 6-8% en diclorometano) para proporcionar una espuma de color amarillo (300 mg, 0,577 mmol, rendimiento 48%). La espuma de color amarillo (100 mg) se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-etanol 1:1) para proporcionar (3S,8aS)-3-(((4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color amarillo (60 mg). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,71 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,47 (t, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H); MS (EI) para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{FCl}_2$ : 520 ( $\text{MH}^+$ ).

## Ejemplo 12

(3S,8aS)-3-(((4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il)oxi)metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

1,2-Didesoxi-1-[(2S)-2-(metoxicarbonil)-1-pirrolidinil]-2-[[fenilmetoxi] carbonil]amino]-D-glicero-hexitol: A una disolución de 2-desoxi-2-[[fenilmetiloxi]carbonil]amino]-D-glicero-hexopiranososa (5,0 g, 0,016 mol) en metanol (500 mL) se le añadió hidrocloreto de éster metílico de L-prolina (2,8 g, 0,022 mol) y cianoborohidruro de sodio (3,4 g, 0,054 mol). La disolución se calentó a 64°C durante 14 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 1,2-didesoxi-1-[(2S)-2-(metoxicarbonil)-1-pirrolidinil]-2-[[fenilmetoxi]carbonil]amino]-D-glicero-hexitol (6,81 g, 100%) en forma de un aceite claro e incoloro. MS (EI) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8$ : 427 ( $\text{MH}^+$ ).

1-[(2S)-3-Hidroxi-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]-L-prolinato de metilo: El 1,2-didesoxi-1-[(2S)-2-(metoxicarbonil)-1-pirrolidinil]-2-[[fenilmetoxi] carbonil]amino]-D-glicero-hexitol (6,81 g, 0,016 mol) se recogió en agua (100 mL) y la disolución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota peryodato de sodio (14,8 g, 0,069 mol) disuelto en agua y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió en diclorometano (3x100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se recogió en metanol (200 mL) y la disolución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (1,98 g, 0,052 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 5% en diclorometano) para producir 1-[(2S)-3-hidroxi-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]-L-prolinato de metilo (4,9 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco. MS (EI) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ : 337 ( $\text{MH}^+$ ).

1-[(2S)-3-[(Metilsulfonil)oxi]-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]-L-prolinato de metilo: El 1-[(2S)-3-hidroxi-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]-L-prolinato de metilo (200 mg, 0,594 mmol) se disolvió en diclorometano (5 mL) seguido de adición de 4-(dimetilamino)piridina (3,6 mg, 0,039 mmol) y trietilamina (0,125 mL, 0,891 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,060 mL, 0,773 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 1-[(2S)-3-[(metilsulfonil)oxi]-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]-L-prolinato de metilo (246 mg, 100%) en forma de un aceite claro e incoloro. MS (EI) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ : 415 ( $\text{MH}^+$ ).



(1*R*)-2-[(2*S*)-3-[[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]ciclopentanocarboxilato de metilo: El hidrocloreto de 4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (400 mg, 1,02 mmol) y 1-[(2*S*)-3-[(metilsulfonil)oxi]-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]-L-prolinato de metilo (603 mg, 1,45 mmol) se suspendieron en DMF (5 mL) y se añadió carbonato de potasio en polvo (705 mg, 5,10 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 10% en diclorometano) para producir (1*R*)-2-[(2*S*)-3-[[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]ciclopentanocarboxilato de metilo (686 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (EI) para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 672 (M<sup>+</sup>).

(3*S*,8*aS*)-3-[[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona: El (1*R*)-2-[(2*S*)-3-[[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]-2-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino]propil]ciclopentanocarboxilato de metilo (686 mg, 1,02 mmol) se diluyó con ácido acético glacial (3 mL) y se añadió bromuro de hidrógeno al 30% en peso en ácido acético (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 13 h y después se concentró a vacío. El residuo bruto se recogió en metanol (5 mL) seguido de adición de carbonato de potasio en polvo (700 mg, 5,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 7 h, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 10% en diclorometano) para producir el compuesto del título (181 mg, 35%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,34 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,76-7,55 (m, 1H), 7,45-7,40 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 507 (MH<sup>+</sup>).

Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

(3*S*,8*aR*)-3-[[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 507 (MH<sup>+</sup>).

(3*S*,8*aS*)-3-[[4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]-metil]hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,36 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,32-3,90 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 1H), 2,19-2,18 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,90-0,80 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 551 (MH<sup>+</sup>).

(3*S*,9*aS*)-3-[[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]hexahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 521 (MH<sup>+</sup>).

(3*S*,9*aR*)-3-[[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]hexahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 521 (MH<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 13

Hidrocloreto de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclo-penta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

(3*aR*,6*aS*)-5-(Hidroximetil)hexahidrociclo-penta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: En una atmósfera de nitrógeno, se diluyó complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en THF, 42 mL, 41,9 mmol) con tetrahidrofurano (42 mL) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió 2,3-dimetilbut-2-eno puro (5,0 mL, 41,9 mmol) en porciones a lo largo de 0,25 h y la disolución se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadió lentamente una disolución de (3*aR*,6*aS*)-5-metilidhexahidrociclo-penta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,98 g, 8,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), y la disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después de enfriar a 0°C, se añadió lentamente hidróxido de sodio acuoso al 10% (17 mL, 41,7 mmol), seguido de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (13 mL, 128 mmol) y la disolución se templó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y la disolución se repartió entre agua y éter dietílico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente (3 x 50 mL de éter dietílico). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 2,04 (95%) de (3*aR*,6*aS*)-5-(hidroximetil)hexahidrociclo-penta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, que se utilizó sin purificación adicional. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (s ancho, 1H), 3,66-3,46 (m, 3H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,37-2,18 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (s ancho, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (m, 1H), 0,93 (m, 1H).

(3*aR*,6*aS*)-5-(((Metilsulfonil)oxi)metil]hexahidrociclo-penta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,2 mL, 2,48 mmol), a una disolución de (3*aR*,6*aS*)-5-(hidroximetil)hexahidrociclo-penta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,40 g, 1,65 mmol) y trietilamina (0,69 mL, 4,95 mmol) en 20 mL de diclorometano a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, la mezcla bruta resultante se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con

agua (30 mL), hidróxido de sodio acuoso 1M, salmuera, ácido clorhídrico acuoso 1M y salmuera de nuevo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El (3aR,6aS)-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo resultante se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S: 320 (MH<sup>+</sup>), 264 (M-tBu).

5 (3aR,6aS)-5-(((4-[(4-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: Una disolución de trifluoroacetato de 4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (0,217 g, 0,425 mmol), (3aR,6aS)-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,163 g, 0,510 mmol),  
10 carbonato de potasio (0,290 g, 2,12 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,6 mL) se calentó en un tubo de reacción sellado a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con 100 mL de metanol al 10% en acetato de etilo y se lavó con agua (5 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos:acetona 3:1) proporcionó (3aR,6aS)-5-(((4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo que se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (EI) para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>FCIBr: 623 (MH<sup>+</sup>).

15 Hidrocloruro de N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3aR,5r,6aS)-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetil]oxi)quinazolin-4-amina: El derivado de (3aR,6aS)-5-(((4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo se recogió en metanol (50 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (exceso) y se calentó brevemente a reflujo. La concentración a vacío produjo hidrocloruro de N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3aR,5r,6aS)-  
20 octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetil]oxi)quinazolin-4-amina que se utilizó directamente en la siguiente etapa. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,70 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,40 (m, 1). MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>FCIBr: 522 (MH<sup>+</sup>).

25 Hidrocloruro de N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metilooctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: El hidrocloruro de N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3aR,5r,6aS)-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetil]oxi)quinazolin-4-amina se solubilizó en ácido fórmico (3,0 mL) y se añadió formaldehído acuoso al 37% (0,5 mL, 2,55 mmol). La disolución se calentó a 95°C durante 12 h y se añadió formaldehído adicional (1,0 mL, 5,10 mmol). Después de calentar durante 12 h más, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 en forma de hidróxido a pH 8. El producto se filtró, se concentró a vacío, y se purificó mediante HPLC (fase inversa, agua/acetoneitrilo/TFA al 0,1%). Después de la eliminación del disolvente, el producto se recogió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 en forma de hidróxido a pH 8. El producto se filtró y se concentró a vacío, después se recogió en metanol de nueva aportación y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,05 mL). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 54,1 mg (24%) de hidrocloruro de N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-  
35 metilooctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,83 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,16 (m, 2), 4,01 (s, 3H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 5H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,35 (m, 1H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>FCIBr: 537 (MH<sup>+</sup>).

40 Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

hidrocloruro de N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metilooctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,83 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,16 (m, 2), 4,02 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,91-2,75 (m, 5H), 2,34 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,35 (m, 1H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>FCIBr: 537 (MH<sup>+</sup>).

45 hidrocloruro de N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metilooctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,81 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,17 (m, 2), 4,02 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,91-2,75 (m, 5H), 2,34 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,35 (m, 1H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Cl: 475 (M<sup>+</sup>).

50 Ejemplo 14\*

hidrocloruro de N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metilooctahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina:

55 (3aR,6aS)-5-(((4-[(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: Una disolución de trifluoroacetato de 4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (0,22 g, 0,47 mmol), (3aR,6aS)-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,16 g, 0,51 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,33 g, 2,36 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 mL)

se calentó en un tubo de reacción sellado a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con 100 mL metanol al 10% en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1x 30 mL), agua (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos:acetona 3:2) proporcionó (3*aR*,6*aS*)-5-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidrociclo-penta-[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo que se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (EI) para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 577, 579 (MH<sup>+</sup>).

hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-octahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina: El (3*aR*,6*aS*)-5-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidrociclo-penta-[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo se recogió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (exceso) y se calentó brevemente a reflujo. Concentración a vacío proporcionó hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-octahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina. MS (EI) para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 477,479 (MH<sup>+</sup>).

Hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-metiloctahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: El hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-octahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina se solubilizó en ácido fórmico (5,0 mL) y se añadió formaldehído acuoso al 37% (1 mL). La disolución se calentó a 95°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en una mezcla de metanol al 10% en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x 30 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, a continuación se concentró y se purificó mediante HPLC (fase inversa, agua/acetonitrilo/TFA al 0,1%). Después de la eliminación del disolvente el producto se recogió en metanol al 10% en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x 30 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, a continuación se recogió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1 eq.). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 78,3 mg (25%) de hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-metiloctahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)-quinazolin-4-amina. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,00 (s ancho, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,35 (s ancho, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,21 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,12 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 491, 493 (MH<sup>+</sup>).

Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

hidrocloruro de *N*-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-metiloctahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,9 (s ancho, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,33 (s ancho, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,14 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 491 (MH<sup>+</sup>).

hidrocloruro de *N*-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-metiloctahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,0 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,35 (s ancho, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,12 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 550, 552 (MH<sup>+</sup>).

hidrocloruro de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-metiloctahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,98 (s ancho, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20 (s, m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,24 (m, 2H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 473

#### Ejemplo 15

hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-(1-metiletil)octahidro-ciclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-(1-metiletil)octahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Una disolución de hidrobromuro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-octahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,166 mmol), acetona (0,024 mL, 0,332 mmol), y ácido acético glacial (5 gotas) en acetonitrilo:agua (3:1) se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (53,0 mg, 0,249 mmol). La disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se añadieron ácido acético (5 gotas), acetona (0,30 mL, 6,54 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio adicionales (0,300 g, 1,42 mmol) en porciones a lo largo de 12 h. El acetonitrilo se eliminó a vacío y la capa acuosa se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y metanol al 10% en acetato de etilo, después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con metanol al 10% en acetato de etilo (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de metanol de 30-50% en cloroformo) seguida de concentración y tratamiento en metanol con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,05 mL) y concentración proporcionaron hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[3*aR*,5*r*,6*aS*]-2-(1-metiletil)octahidrociclo-penta-[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-

amina (75,7 mg, rendimiento 76%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,84-3,20 (m, 4H), 3,01 (m, 3H), 2,80 (m, 1H) 2,34 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (dd, 6H); MS (EI) para  $C_{26}H_{29}N_4O_2FCIBr$ : 565 ( $MH^+$ ).

5 Utilizando las mismas técnicas sintéticas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, también se preparó el siguiente compuesto de la invención.

hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-(1-metiletil)octahidrociclo-penta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,68 (s ancho, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,32 (s ancho, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,84-3,20 (m, 4H), 3,01 (m, 3H), 2,80 (m, 1H) 2,34 (m, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,42 (dd, 6H); MS (EI) para  $C_{26}H_{29}N_4O_2FCI_2$ : 519 ( $MH^+$ ).

10 Ejemplo 16

hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*a*,6*aS'*)-2-etilooctahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

15 Hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-etilooctahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Una disolución de hidrobromuro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-ilmetil)oxi)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,166 mmol) y acetaldehído (0,010 mL, 0,249 mmol) en metanol del 50% en tetrahidrofurano se enfrió a 0°C y se añadió cianoborohidruro de sodio (1 M en THF, 0,10 mL, 0,200 mmol). La disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Los disolventes se eliminaron y el residuo se repartió entre agua y metanol al 10% en acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metanol al 10% en acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, gradiente de metanol al 5-10% en cloroformo), seguido de tratamiento en metanol con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,05 mL) y concentración proporcionaron hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-etilooctahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina (37,5 mg, rendimiento 36%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,75 (d, 1H), 8,21 (s ancho, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,54 (t, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,16 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,11-2,65 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 5); MS (EI) para  $C_{25}H_{27}N_4O_2FCIBr$ : 551 ( $MH^+$ ).

20

25

Utilizando las mismas técnicas sintéticas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

30 hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,73 (d, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,18 (d, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,94 (m, 5H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,98 (t, 6H); MS (EI) para  $C_{27}H_{31}N_4O_2FCIBr$ : 579 ( $MH^+$ ).

35 hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-etilooctahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,77 (d, 1H), 8,36 (s ancho, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,17 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,11-2,75 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,28 (m, 5H); MS (EI) para  $C_{25}H_{27}N_4O_2FCI_2$ : 505 ( $MH^+$ ).

40 hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,83 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,18 (d, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,95 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,98 (t, 6H); MS (EI) para  $C_{27}H_{31}N_4O_2FCI_2$ : 533 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 17

Hidrocloruro de (3*aR*,6*aS*)-5-(((4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de etilo

45 Hidrocloruro de (3*aR*,6*aS*)-5-(((4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de etilo: Una disolución de hidrobromuro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-ilmetil)oxi)quinazolin-4-amina (0,050 g, 0,0830 mmol), trietilamina (0,046 mL, 0,0332 mmol) en 2,0 mL de diclorometano se enfrió a 0°C y se añadió clorocarbonato de etilo (0,010 mL, 0,0913 mmol). La disolución se agitó durante 0,5 h a baja temperatura y se sofocó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, metanol al 5% en diclorometano), seguido de tratamiento en metanol con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,05 mL) y concentración proporcionaron hidrocloruro de (3*aR*,6*aS*)-5-(((4-

50

[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de etilo (27,7 mg, rendimiento 53%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,59 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,14 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,45 (dd, 2H), 3,30 (dd, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,18 (t, 3H); MS (EI) para  $C_{26}H_{27}N_4O_4FCIBr$ : 595 ( $MH^+$ ).

- 5 Utilizando las mismas técnicas sintéticas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

hidrocloruro de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-(metilsulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,70 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,45 (dd, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,43 (m, 2H); MS (EI) para  $C_{24}H_{25}N_4O_4FSCIBr$ : 601 ( $MH^+$ ).

10 hidrocloruro de 7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-acetiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-*N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,70 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,14 (d, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,43 (m, 2H); MS (EI) para  $C_{25}H_{25}N_4O_3FCIBr$ : 565 ( $MH^+$ ).

15 Ejemplo 18

hidrocloruro de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina:

(3*aR*,6*aS*)-5-(Hidroxi)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: Se añadió borohidruro de sodio (0,15 g, 4,00 mmol), a una disolución de (3*aR*,6*aS*)-5-oxo-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (1,1-dimetiletilo 0,45 g, 2,00 mmol) en 10 mL metanol a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. El disolvente se evaporó, la mezcla bruta se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (30 mL), ácido clorhídrico acuoso 1M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir (3*aR*,6*aS*)-5-(hidroxi)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,44 g, 98%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 4,08 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (m, 2H). MS (EI) para  $C_{12}H_{21}NO_3$ : 228 ( $MH^+$ ).

(3*aR*,6*aS*)-5-((Metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,18 mL, 2,33 mmol), a una disolución de (3*aR*,6*aS*)-5-(hidroxi)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,44 g, 1,94 mmol) y trietilamina (0,81 mL, 5,81 mmol) en 10 mL diclorometano a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, la mezcla bruta resultante se diluyó con 100 mL acetato de etilo y se lavó con agua (30 mL), salmuera, ácido clorhídrico acuoso 1M y salmuera de nuevo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El (3*aR*,6*aS*)-5-((metilsulfonil)oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo bruto resultante se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) para  $C_{13}H_{23}NO_5S$ : 306 ( $MH^+$ ).

(3*aR*,6*aS*)-5-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: Una disolución de trifluoroacetato de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (0,22 g, 0,49 mmol), (3*aR*,6*aS*)-5-((metilsulfonil)oxi)hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,15 g, 0,45 mmol), carbonato de potasio (0,34 g, 2,50 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) se calentó en un tubo de reacción sellado a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con 100 mL de metanol al 10% en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1x 30 mL), agua (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna ( $SiO_2$ , hexanos:acetona 3:2) proporcionó (3*aR*,6*aS*)-5-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,23 g, 98%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,80 (s ancho, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). MS (EI) para  $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4$ : 547 ( $MH^+$ ).

50 hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-fenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]oxi) quinazolin-4-amina: El (3*aR*,6*aS*)-5-([4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)hexahidrociclo-penta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,23 g, 0,42 mmol) se recogió en metanol (10 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (exceso) y se calentó brevemente a reflujo. La concentración a vacío proporcionó hidrocloruro de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]oxi)quinazolin-4-amina (0,20 g, 100%). MS (EI) para  $C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_2$ : 445 ( $MH^+$ ).

55 Hidrocloruro de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: El hidrocloruro de *N*-(3,4-dicloro-fenil)-6-(metiloxi)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-octahidrociclopenta-[c]pirrol-5-il]oxi)quinazolin-4-amina (0,20 g, 0,42 mmol) se solubilizó en ácido fórmico (5,0 mL) y se añadió formaldehído acuoso al 37% (1 mL). La disolución se calentó a 95°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en una mezcla de metanol al 10% en acetato de etilo (100 mL) y se lavó

con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x 30 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). Después de la eliminación del disolvente el producto se recogió en una mezcla de metanol al 10% en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x 30 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, a continuación el producto se recogió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (1 eq.). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 116 mg (56%) de hidrocloreto de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-(((3*R*,5*r*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,05 (s ancho, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,24 (m, 2H). MS (EI) para  $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_2$ : 459,461 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 19

Hidrocloreto de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

3-(Clorometil)hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazina: Una disolución de (3*R*)-morfolin-3-ilmetanol (4,21 g, 36,0 mmol) en 2-(clorometil)oxirano (28,2 mL, 0,360 mol) se calentó a 40°C durante 3 h y a continuación la disolución se concentró a vacío. El intermedio se enfrió en un baño de hielo y se trató con 30,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a 170°C durante 2 h y a continuación se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio sólido hasta que la disolución se alcalinizó. Se añadió metanol al 10% en acetato de etilo y la mezcla bifásica se filtró. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (3 x 100 mL metanol al 10% en acetato de etilo). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ( $SiO_2$ , hexanos:acetato de etilo 2:5) proporcionó 3-(clorometil)hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazina 2,44g (35%) en forma de dos diastereómeros separados. (3*R*,9*aS*)-3-(clorometil)hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazina: (0,886 g, rendimiento 13%): RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,91 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,35 (t, 1H), 3,19 (t, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,40 (m, 2H); MS (EI) para  $C_8H_{14}NO_2Cl$ : 192 ( $MH^+$ ). (3*S*,9*aS*)-3-(clorometil)hexahidro-1*H* [1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazina: (1,55 g, rendimiento 22%): RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,85 (m, 2H), 3,73 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,29 (t, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,17 (t, 1H); MS (EI) para  $C_8H_{14}NO_2Cl$ : 192 ( $MH^+$ ).

Acetato de hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: Una suspensión de (3*R*,9*aS*)-3-(clorometil)hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazina (1,97 g, 10,3 mmol) y acetato de potasio (10,1 g, 102 mmol) en DMF (20,0 mL) se agitó a 140°C durante 16 h, y después a 150°C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (250 mL) y acetato de etilo (250 mL), la capa orgánica se lavó con cloruro de litio al 5% (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL) a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ( $SiO_2$ , hexano:acetato de etilo 1:1, después acetato de etilo al 100%) proporcionó 0,92 g (42%) de acetato de hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo en forma de un aceite de color amarillo. Los distintos diastereómeros descritos anteriormente se convirtieron en esta etapa para producir: acetato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,18 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,22 (t, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), y acetato de (3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,09 (d, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 3H), 3,27 (t, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,16 (t, 1H), 2,10 (s, 3H).

Metanosulfonato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: A una disolución de acetato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo (0,922 g, 4,28 mmol) en metanol (14,0 mL) se le añadieron 1,03 mL (4,50 mmol) de metóxido de sodio (25% en peso en metanol) gota a gota a temperatura ambiente. Al cabo de 5 min., se añadieron 1,6 mL (6,43 mmol) de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano y se formó un precipitado de color rosa. La disolución se concentró a vacío y el sólido de color rosa se recogió en 30,0 mL diclorometano. Esta suspensión se enfrió en un baño de hielo y se añadió trietilamina (3,0 mL, 21,5 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,37 mL, 4,71 mmol). La disolución de color amarillo resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se repartió a continuación entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, a continuación la capa acuosa se extrajo (3 x 50 mL diclorometano). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar metanosulfonato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo bruto que se recogió para la siguiente reacción sin purificación.

Hidrocloreto de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Una disolución de metanosulfonato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo (0,215 g, 0,856 mmol), hidrocloreto de 4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (0,247 g, 0,570 mmol), y carbonato de potasio (0,400 g, 2,90 mmol) en DMF (1,9 mL) se calentó en un tubo de reacción sellado a 75°C durante 12 h, después a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre metanol al 10% en acetato de etilo y

- bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (3 x 50 mL metanol al 10% en acetato de etilo). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%).
- 5 Después de la eliminación del disolvente el producto se recogió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 (forma de hidróxido) hasta pH 8. El producto se filtró y se concentró a vacío, después se recogió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,10 mL). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 32,1 mg (10%) de hidrocloreto de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina. MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>FCIBr: 554 (M<sup>+</sup>).
- 10 Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:
- hidrocloreto de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-[[[(hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,00-3,62 (m, 4H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>B: 491 (MH<sup>+</sup>).
- 15 hidrocloreto de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,17-3,94 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,82-3,59 (m, 5H), 3,54-3,37 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F: 509 (MH<sup>+</sup>).
- 20 hidrocloreto de *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,71 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,16-3,95 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,82-3,58 (m, 5H), 3,54-3,35 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>BrClF: 553 (MH<sup>+</sup>).
- 25 hidrocloreto de *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[(3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>ClF<sub>2</sub>: 493 (MH<sup>+</sup>).
- hidrocloreto de *N*-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,73 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,16-3,94 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,84-3,60 (m, 5H), 3,54-3,36 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>ClF<sub>2</sub>: 509 (MH<sup>+</sup>).
- 30 hidrocloreto de *N*-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,73 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,16-3,94 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,82-3,60 (m, 5H), 3,53-3,35 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>BrClF: 553 (MH<sup>+</sup>).
- 35 hidrocloreto de *N*-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[[(3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,67 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,15-4,00 (m, 4H), 3,82-3,63 (m, 5H), 3,63-3,38 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br: 570 (MH<sup>+</sup>).
- 40 hidrocloreto de *N*-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[[(3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br: 570 (MH<sup>+</sup>).
- hidrocloreto de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>FCl<sub>2</sub>: 509 (MH<sup>+</sup>).
- 45 hidrocloreto de *N*-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>FCIBr: 554 (MH<sup>+</sup>).
- hidrocloreto de *N*-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): 8,74 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,25-3,95 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,82-3,63 (m, 5H), 3,63-3,38 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>FCl<sub>2</sub>: 509 (MH<sup>+</sup>).
- hidrocloreto de *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[(3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazin[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub>Cl: 493 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 20

- N*-(3,4-diclorofenil)-7-[[[(2-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]amino]etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
- 50 Hidrocloreto de 7-[[[(2-aminoetil)oxi]-*N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Una disolución de trifluoroacetato de 4-[[[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (1,00 g, 2,15 mmol), (2-

bromoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,480 g, 2,15 mmol), y carbonato de potasio (1,78 g, 12,9 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,2 mL) se calentó a 100°C durante 2,5 h. Se añadieron 0,23 g (1,03 mmol) adicionales de (2-bromoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 100°C durante un total de 7 h. La mezcla de reacción bruta se repartió entre agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos:acetona 3:2) produjo un producto N-Boc, que después se recogió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano mientras se calentaba. La dilución con éter etílico precipitó un sólido de color amarillo pálido, que se recogió mediante filtración y se secó para producir 0,761 g (94%) de hidrocloreto de 7-[(2-aminoetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 12,01 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (s ancho, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,36 (m, 2H).

N-(3,4-Diclorofenil)-7-[(2-[(3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il] amino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: A una disolución en DMF (3,0 mL) de hidrocloreto de 7-[(2-aminoetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina (56,8 mg, 0,137 mmol) a temperatura ambiente, se le añadió ácido acético glacial (3 gotas), (1*R*,5*S*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (49,0 mg, 0,137 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (43,0 mg, 0,205 mmol). Después de agitar durante 12 h, se añadieron (1*R*,5*S*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (50,0 mg, 0,140 mmol), ácido acético (3 gotas) y triacetoxiborohidruro de sodio. La disolución se sofocó con agua, se filtró y se purificó mediante HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). Después de la eliminación del disolvente, el producto se recogió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 (forma de hidróxido) hasta pH 8. El producto se filtró y se concentró a vacío, para proporcionar 45,1 mg (66%) de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(2-[(3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]amino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 9,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,15 (t, 3H), 3,97 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,81 (t, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,00-1,84 (m, 6H), 1,67-1,32 (m, 4H); MS (EI) para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 502 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 21

hidrocloreto de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(3-*exo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Hidrocloreto de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(3-*exo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Una disolución de trifluoroacetato de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (0,150 g, 0,322 mmol), (3-*endo*)-3-[(metilsulfonyl)metil]-8-azabicyclo[3,2,1]octano (0,106 g, 0,483 mmol), y carbonato de potasio (0,220 g, 1,60 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,1 mL) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 12 h, seguido de 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de celite utilizando metanol como eluyente, y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). Después de la eliminación del disolvente, el producto se recogió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 (forma de hidróxido) hasta pH 8. El producto se filtró y se concentró a vacío, después se recogió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,050 mL). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 48,7 mg (31%) de hidrocloreto de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(3-*exo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,69 (d, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 6H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 459 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 22

hidrocloreto de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Hidrocloreto de 7-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilmetil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: Una disolución de trifluoroacetato de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (0,200 g, 0,429 mmol), (3-*endo*)-3-[(metilsulfonyl)oxi]metil]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,200 g, 0,626 mmol), y carbonato de potasio (0,300 g, 2,17 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,4 mL) se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 12 h. Se añadió mesilato adicional (0,430 g, 1,35 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 h a 110°C. La mezcla de reacción bruta se repartió entre metanol al 10% en acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL) y hidróxido de sodio acuoso 1M (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos:acetato de etilo 2:1), seguido de HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre metanol al 10% en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se alcalinizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con metanol al 10% en acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y después se concentraron a vacío. El residuo se recogió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano, después se concentró para proporcionar hidrocloreto de 7-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilmetil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina (0,104 g, 53%). MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 459 (MH<sup>+</sup>).



5 Hidrocloruro de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-(((3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: El hidrocloruro de 7-(((3-*endo*)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilmetil)oxi)-*N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, (0,104 g, 0,210 mmol) se combinó con formaldehído acuoso al 37% (0,10 mL, 1,26 mmol) en ácido fórmico (1,0 mL) y la disolución se calentó a 110°C durante 12 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 (forma de hidróxido) hasta pH 8. El producto se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). Después de la eliminación del disolvente, el producto se recogió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 (forma de hidróxido) hasta pH 8. El producto se filtró y se concentró a vacío, después se recogió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,10 mL). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 41,4 mg (39%) de hidrocloruro de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-(((3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,89 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,25-2,51 (m, 6H), 2,03-1,80 (m, 5H); MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 473 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 23

15 trifluoroacetato de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((8*aR*)-tetrahydro-1*H*-[1,3]tiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-6-ilmetil)oxi)quinazolin-4-amina

20 ((8*aR*)-6-(Clorometil)tetrahydro-1*H*-[1,3]tiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazina: Una disolución de (4*R*)-1,3-tiazolidin-4-ilmetanol (0,300 g, 2,52 mmol) en 2-(clorometil)oxirano (2,0 mL, 25,5 mmol) se calentó en nitrógeno a 40°C durante 12 h. La disolución se enfrió a continuación a temperatura ambiente y el 2-(clorometil)oxirano se eliminó a vacío. El intermedio bruto se enfrió en hielo, y se recogió en 2,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calentó a 200°C durante 0,5 h, después se vertió cuidadosamente sobre hielo húmedo, que se dejó derretir. La disolución acuosa se alcalinizó cuidadosamente utilizando bicarbonato de sodio sólido y la mezcla resultante se filtró utilizando agua y metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metanol al 10% en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío para producir 11,6 mg (rendimiento 2,4%) de (8*aR*)-6-(clorometil)tetrahydro-1*H*-[1,3]tiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazina bruta en forma de una mezcla de diastereómeros que se tomaron directamente para la siguiente etapa.

30 Trifluoroacetato de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((8*aR*)-tetrahydro-1*H*-[1,3]tiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-6-ilmetil)oxi)quinazolin-4-amina: Una disolución de (8*aR*)-6-(clorometil)tetrahydro-1*H*-[1,3]tiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazina (11,6 mg, 0,0599 mmol), trifluoroacetato de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (30,0 mg, 0,0644 mmol), y carbonato de potasio (45,0 mg, 0,326 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) se calentó en un tubo sellado a 150°C durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se purificó directamente a través de HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). La liofilización de las fracciones puras produjo 3,5 mg (8,9%) de trifluoroacetato de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((8*aR*)-tetrahydro-1*H*-[1,3]tiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-6-ilmetil)oxi)quinazolin-4-amina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,80 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,56 (t, 1H), 2,367 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SCl<sub>2</sub>: 492 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 24

40 hidrocloruro de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-((2-[(3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)etil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

45 (3-*endo*)-3-{2-[(Metilsulfonil)oxi]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: A una disolución de (3-*endo*)-3-(2-hidroxi)etil-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (30,3 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (4,0 mL), se le añadió trietilamina (0,5 mL, 3,56 mmol) y la disolución se enfrió a 0°C en nitrógeno. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,11 mL, 1,42 mmol) y se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 35,1 mg (89%) de (3-*endo*)-3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, que se hizo proseguir sin purificación.

50 (3-*endo*)-3-{2-[[4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: A una disolución de (3-*endo*)-3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,175 g, 0,526 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (3,5 mL) se le añadieron trifluoroacetato de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (sal) (0,490 g, 1,05 mmol) y carbonato de potasio (0,728 g, 5,26 mmol), y la reacción se agitó a 110°C durante 18h. Se añadió una porción adicional de (3-*endo*)-3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,175 g, 0,526 mmol) y la mezcla se agitó a 140°C durante 2h. Se añadió otra porción del mesilato (0,300 g, 1,05 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (4,0 mL) y la mezcla se continuó agitando a 140°C durante 18h adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se

repartió entre metanol al 10% en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó (3 x 50 mL agua) y las porciones acuosas combinadas se extrajeron (2 x 100 mL de metanol al 10% en acetato de etilo). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%). Después de la concentración la capa acuosa restante se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se extrajo (100 mL de metanol al 10% en acetato de etilo), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtró y se concentró a vacío para proporcionar (3-endo)-3-(2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (39,9 mg, rendimiento 66%). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $d_6$ -DMSO): 9,43 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,23-3,82 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,93 (s, 6H), 1,69-1,42 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,22 (m, 1H).

Hidrocloruro de 7-({2-[(3-endo)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]etil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: El (3-endo)-3-(2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil]-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo se solubilizó en metanol (2,3 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (2,3 mL). La disolución se calentó a reflujo, después se dejó que se enfriara inmediatamente a temperatura ambiente. La disolución se concentró después a vacío para producir hidrocloruro de 7-({2-[(3-endo)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]etil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina (34,6 mg, rendimiento 98%). MS (EI) para  $C_{21}H_{26}Cl_2N_4O_2$ : 473 ( $MH^+$ ).

Hidrocloruro de N-(3,4-diclorofenil)-7-({2-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]etil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: A una disolución de hidrocloruro de 7-({2-[(3-endo)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]etil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina (0,346 g, 0,678 mmol) en ácido fórmico (2,7 mL), se le añadió formaldehído acuoso (37%, 0,27 mL, 4,07 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 5h, después se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. La disolución se concentró a vacío y el residuo se recogió en metanol y se trató con resina AG 1-X8 (forma de hidróxido) a pH 8. La mezcla se filtró y se concentró, a continuación el residuo se purificó mediante HPLC (fase inversa, acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%) y las fracciones puras se liofilizaron. El residuo se recogió en metanol y se neutralizó con resina AG 1-X8 (forma de hidróxido) a pH 8, después se filtró y se concentró. El residuo se recogió en metanol (3 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano a pH 2. La concentración a vacío proporcionó el compuesto del título hidrocloruro de N-(3,4-diclorofenil)-7-({2-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]etil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina (12,5 mg, rendimiento 36%). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $d_6$ -DMSO): 8,86 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (s ancho, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,12-1,91 (m, 6H), 1,88-1,58 (m, 6H); MS (EI) para  $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_2$ : 485 ( $MH^+$ ).

#### Ejemplo 25

1,4:3,6-Dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-L-iditol

1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-(metiloxi)carbonil-2-(metiloxi)fenil]-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol: Se disolvieron en DMF (60 mL) 1,4:3,6-dianhidro-2,5-bis-O-(metilsulfonil)-D-manitol (15,6 g, 51,7 mmol) y vainillato de metilo (9,40 g, 51,7 mmol) y se añadió carbonato de cesio (33,7 g, 103 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto filtrado se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se añadieron hexanos a la mezcla bifásica y el precipitado se eliminó mediante filtración y se descartó. A partir del producto filtrado se obtuvo una segunda cosecha de precipitado (8,7 g) y la sustancia se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo 30% en cloroformo como eluyente para proporcionar 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-(metiloxi)carbonil-2-(metiloxi)fenil]-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol en forma de un sólido incoloro (3,08 g, rendimiento 15%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,65 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,12 (q, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,90 (2 x s, 6H), 3,15 (s, 3H).

El 1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-(metiloxi)carbonil-2-(metiloxi)fenil]-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol (4,38 g, 11,3 mmol) se recogió en metilsulfóxido (30 mL) seguido de adición de fluoruro de potasio (7,5 g, 128 mmol) y la mezcla se calentó a 180°C a lo largo de 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua (3x) después salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración de la disolución orgánica seguido de purificación adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexanos:acetato de etilo (2:1) como eluyente proporcionó 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]fenil]-L-iditol (1,5 g, rendimiento 43%) en forma de un aceite incoloro que se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional. GCMS: Calculado para  $C_{15}H_{17}O_6F$ : 312 ( $M^+$ ).

El 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]fenil]-L-iditol (4,8 g, 15,4 mmol) se recogió en diclorometano (45 mL) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota ácido nítrico humeante (reactivo al 90%, 1,3 mL) a la disolución seguido de adición de ácido sulfúrico concentrado (0,3 mL). Se añadieron dos alícuotas adicionales de ambos ácidos a intervalos de diez minutos y la mezcla se dejó templando a temperatura ambiente agitando durante 20 minutos adicionales. Se añadió a la mezcla un exceso de acetato de etilo (100 mL) seguido de agua (50 mL) y la capa orgánica se lavó después con agua (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x) y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para producir

- 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]-5-nitrofenil]-L-idoitol (5,0 g, rendimiento 91%) en forma de un residuo amorfo de color amarillo. La sustancia se hidrogenó a una presión de gas hidrógeno de 3,52 Kg/cm<sup>2</sup> en un aparato Parr en una disolución metanólica (50 mL) utilizando catalizador de Pd/C al 10% (1,0 g) a lo largo de 12 horas. La filtración del catalizador y la concentración de la disolución orgánica proporcionó 5-O-[5-amino-2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]fenil]-1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-L-idoitol (4,5 g, rendimiento global de 90%) en forma de un sólido. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,32 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,55-5,62 (s ancho, 2H), 5,10 (dd, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,81-4,03 (m, 4H), 3,93 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>F: 328 (MH<sup>+</sup>).
- 5 El 5-O-[5-amino-2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]fenil]-1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-L-idoitol (4,5 g 13,7 mmol) se recogió en formamida (40 mL) seguido de adición de formiato de amonio (1,7 g, 27,5 mmol) y la mezcla se calentó a 165°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo:hexanos (1:1) y agua para producir una suspensión bifásica. El residuo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, después éter etílico y se secó a vacío para producir 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il]-L-idoitol (3,61 g, rendimiento 82%) en forma de un sólido de color tostado. MS (EI) para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F: 323 (MH<sup>+</sup>).
- 10 El 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il]-L-idoitol (3,61 g, 11,2 mmol) se suspendió en cloroformo (50 mL) seguido de adición de DMF (1,0 mL) y cloruro de oxalilo (2,0 mL), después la mezcla se llevó a reflujo durante 10 minutos, a continuación se enfrió seguido de adición de DMF (0,5 mL) y cloruro de oxalilo (1,0 mL) y la mezcla se llevó a reflujo una hora adicional. Se dejó que la mezcla se enfriara de nuevo a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo (2x), después acetato de etilo (1x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para producir 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-cloro-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-L-idoitol (3,34 g, rendimiento 88%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,91 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,24 (dd, 1H), 5,24 (s ancho, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,17-3,87 (m, 4H), 4,01 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>FCI: 341 (MH<sup>+</sup>).
- 20 El 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-cloro-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-L-idoitol (3,34 g, 9,8 mmol) e hidrocloreto de 3-cloro-2-fluoroanilina (2,0 g, 10,8 mmol) se recogieron en acetonitrilo (50 mL) y la mezcla se llevó a reflujo durante 2,5 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con un exceso de éter etílico. El producto sólido se recogió mediante filtración y se recristalizó en un mínimo de metanol caliente con adición de éter etílico. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-L-idoitol (4,2 g, rendimiento 95%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 12,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,64 (tr, 1H), 7,53 (tr, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (tr, 1H), 5,24 (dd, 1H), 5,11 (tr, 1H), 4,16-3,89 (m, 4H), 4,02 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub>Cl: 450 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:
- 35 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,3-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol (20 mg, 0,46 mmol, rendimiento 53%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,52 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 434 (MH<sup>+</sup>).
- 40 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-idoitol: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 11,40 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 3H), 5,30-5,28 (d,d, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,16-4,14 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,13-3,88 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 452 (MH<sup>+</sup>).
- 45 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,42 (ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78-7,76 (d,d, 1H), 7,70-7,68 (d,d, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 5,33-5,19 (d,d, 1H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450 (MH<sup>+</sup>).
- 50 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,51 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86-7,83 (d,d, 1H), 7,64-7,61 (d,d, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 5,32-5,20 (d,d, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,03-3,90 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 494 (MH<sup>+</sup>).
- 55 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,80 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,51-7,37 (m, 3H), 5,32-5,20 (d,d, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 434 (MH<sup>+</sup>).

- 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,22 (ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62-7,59 (d,d, 1H), 7,53-7,50 (d,d, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 5,34-5,20 (d,d, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_4$ : 450 ( $MH^+$ ).
- 5 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,49 (ancho, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22-8,20 (d,d, 1H), 8,16-8,14 (d,d, 1H), 7,71-7,65 (d,d, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,35-5,18 (d,d, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,04-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}F_5N_3O_4$ : 484 ( $MH^+$ ).
- 10 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,38 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,30-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,01-3,87 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$ : 434 ( $MH^+$ ).
- 15 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,52 (ancho, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57-7,42 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 5,31-5,19 (d,d, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,01-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$ : 434 ( $MH^+$ ).
- 20 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,51 (ancho, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_4$ : 450 ( $MH^+$ ).
- 25 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,50 (ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$ : 434 ( $MH^+$ ).
- 30 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,43 (ancho, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04-8,02 (d,d, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,60-7,55 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,33-5,19 (d,d, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,90 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_4$ : 450 ( $MH^+$ ).
- 35 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,29 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, 1H), 7,75-7,71 (d,d, 1H), 7,56-7,53 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}BrClFN_3O_4$ : 510 ( $MH^+$ ).
- 35 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,54 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68-7,65 (d,d, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,33-5,19 (d,d, 1H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}Cl_2F_2N_3O_4$ : 484 ( $MH^+$ ).
- 40 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,51 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,02 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, 1H), 7,48-7,42 (s, 1H), 5,33-5,21 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}BrClF_2N_3O_4$ : 528 ( $MH^+$ ).
- 45 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,22 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,01-3,90 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}F_4N_3O_4$ : 452 ( $MH^+$ ).
- 45 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,4,6-trifluorofenil) amino]quinazolin-7-il]-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 10,75 (ancho, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52-7,46 (d,d, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,34-5,20 (d,d, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-3,90 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}F_4N_3O_4$ : 452 ( $MH^+$ ).
- 50 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-clorofenil)oxil]-3,5-difluorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46-7,42 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,07-7,05 (d, 2H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-3,90 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{27}H_{21}ClF_3N_3O_5$ : 560 ( $MH^+$ ).

- 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol:  
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,43 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80-7,77 (d,d,1H), 7,55-7,51 (d,d, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}BrClF_2N_3O_4$ : 528 ( $MH^+$ ).
- 5 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,48 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, 1H), 7,54-7,52 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,30-5,16 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}BrCl_2FN_3O_4$ : 544 ( $MH^+$ ).
- 10 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-5-fluorofenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol:  
RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,75 (ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07-8,04 (d,d,1H), 7,95-7,92 (d,d, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,33-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}BrClF_2N_3O_4$ : 528 ( $MH^+$ ).
- 15 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,52 (ancho, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96-7,93 (m,2H), 7,40 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}Cl_2F_2N_3O_4$ : 484 ( $MH^+$ ).
- 20 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,48 (ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,66-7,64 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}Cl_3FN_3O_4$ : 500 ( $MH^+$ ).
- 25 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(3,4,5-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,70 (ancho, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,31-5,16 (d,d, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,84 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}Cl_3FN_3O_4$ : 500 ( $MH^+$ ).
- 30 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,30 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82-7,79 (d,d, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,33-5,18 (d,d, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,04-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}BrF_2N_3O_4$ : 494 ( $MH^+$ ).
- 35 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,30 (ancho, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69-7,65 (d,d, 1H), 7,64-7,56 (d,d, 1H), 7,45-7,43 (d,d, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,31-5,16 (d,d, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_4$ : 450 ( $MH^+$ ).
- 40 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,42 (ancho, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55-7,52 (d,d, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 5,33-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,04-3,89 (m, 1H), 2,23 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4$ : 446 ( $MH^+$ ).
- 45 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,01 (ancho, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,34-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,04-3,87 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}F_3N_3O_4$ : 434 ( $MH^+$ ).
- 50 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,34 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70-7,68 (d,d, 1H), 7,60-7,57 (d,d, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,32-5,19 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}ClFN_3O_4$ : 432 ( $MH^+$ ).
- 50 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(2-fluorofenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -Metanol): 8,82 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,44-7,40 (d,d, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 5,29-5,13 (d,d, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,19-4,06 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,05-3,90 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$ : 416 ( $MH^+$ ).
- 50 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,18 (ancho, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, 1H), 7,55-7,51 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 5,32-5,17 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,05-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}ClFN_3O_4$ : 432 ( $MH^+$ ).

- 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(4-fluorofenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,12 (ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70-7,66 (d,d, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 5,31-5,16 (d,d, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$ : 416 ( $MH^+$ ).
- 5 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,32 (ancho, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, 2H), 7,58-7,58 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,33-5,18 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,04-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}ClFN_3O_4$ : 432 ( $MH^+$ ).
- 10 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,15 (ancho, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,31-5,17 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}Cl_2FN_3O_4$ : 466( $MH^+$ ).
- 15 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,50 (ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,55-7,52 (d,d, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,31-5,17 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,16-4,05 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}Cl_2FN_3O_4$ : 466( $MH^+$ ).
- 20 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,30 (ancho, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16-8,15 (d,d, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,05-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{18}Cl_2FN_3O_4$ : 466( $MH^+$ ).
- 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,03 (ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,04-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}BrF_3N_3O_4$ : 512( $MH^+$ ).
- 25 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,00 (ancho, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,96-7,94 (d, 1H), 7,67-7,64 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,34-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,02-3,86 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}ClF_4N_3O_4$ : 500 ( $MH^+$ ).
- 30 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,71 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,31-5,17 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03-3,88 (m,1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}ClF_4N_3O_4$ : 500 ( $MH^+$ ).
- 35 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil] amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,41 (ancho, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97-7,93 (t, 1H), 7,86-7,82 (t, 1H), 7,86-7,82 (t, 1H), 7,59-7,55 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,04-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}F_5N_3O_4$ : 484 ( $MH^+$ ).
- 40 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,69 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, 1H), 7,74-7,72 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,32-5,19 (d,d, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,18-4,04 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}BrF_4N_3O_4$ : 544 ( $MH^+$ ).
- 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,80 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, 1H), 7,80-7,88 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,31-5,18 (d,d, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,78-4,74 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}BrF_4N_3O_4$ : 544 ( $MH^+$ ).
- 45 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,20 (ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86-7,84 (d,d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 5,31-5,17 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}F_5N_3O_4$ : 484 ( $MH^+$ ).
- 50 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,10 (ancho, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,30-5,17 (d,d, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{18}BrF_4N_3O_4$ : 544 ( $MH^+$ ).

- 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,57 (ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 2H), 5,33-5,18 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,04-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}BrFN_3O_4$ : 476 ( $MH^+$ ).
- 5 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,45 (ancho, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04-8,03 (d,d, 1H), 7,79-7,76 (d,d, 1H), 7,53-7,51 (d,d, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,04-3,89 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}BrFN_3O_4$ : 476 ( $MH^+$ ).
- 10 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,25 (ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 (s, 4H), 7,43 (s, 1H), 5,33-5,18 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{19}BrFN_3O_4$ : 476 ( $MH^+$ ).
- 15 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,15 (ancho, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01-8,00 (d,d, 1H), 7,67-7,65 (1H, dd), 7,49-7,47 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,33-5,12 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H), 2,39 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{21}BrFN_3O_4$ : 490 ( $MH^+$ ).
- 20 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,55 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, 1H), 7,45-7,39 (m, 3H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,04-3,89 (m, 1H), 2,21 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4$ : 446 ( $MH^+$ ).
- 25 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,17 (ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16-7,14 (d, 1H), 7,04-7,03 (d, 1H), 7,01-6,98 (d,d, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{23}H_{24}FN_3O_6$ : 458 ( $MH^+$ ).
- 30 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,10 (ancho, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{23}H_{23}ClFN_3O_6$ : 492 ( $MH^+$ ).
- 35 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,14 (ancho, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,32-5,18 (d,d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{23}H_{23}ClFN_3O_6$ : 492 ( $MH^+$ ).
- 40 1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 11,76 (ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,33-5,17 (d,d, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,04-3,88 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{17}ClF_2N_3O_4$ : 466 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 26

N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

- 45 Una disolución de 2-(clorometil)-4-(fenilmetil)morfolina (498 mg, 2,21 mmol) en metanol (20 mL) se hidrogenó sobre Pd-C al 10% (120 mg) durante 17 h. El catalizador se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró para producir 2-(clorometil)morfolina en forma de un aceite incoloro. A una disolución de este aceite en metanol (20 mL) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (425 mg, 1,95 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La concentración y la purificación mediante cromatografía en columna sobre sílice (hexanos/acetato de etilo 9:1) proporcionaron 2-(clorometil)morfolin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo 283 mg (54%) en
- 50 forma de un sólido incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 4,02 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 4H), 2,95 (s ancho, 1H), 2,75 (s ancho, 1H), 1,46 (s, 9H).

A una disolución de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (12,95 g, 38,52 mmol) en dimetilacetamida (80 mL) se le añadió 2-(clorometil)morfolin-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (11,94 g, 50,66 mmol) y carbonato de

potasio (15,97 g, 115,55 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C en nitrógeno durante 13 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (500 mL) y acetato de etilo (250 mL). Las capas se separaron, la capa orgánica se diluyó con hexanos (250 mL) y se lavó con agua (200 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron adicionalmente con acetato de etilo (2 x 200 mL). Algo de producto precipitó de las capas orgánicas combinadas y se filtró. El sólido se lavó con metanol (2 x 50 mL) y se secó para producir 4,77 g (25%) de 2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]morfolin-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido de color tostado. Los lavados en metanol se concentraron, se combinaron con el producto filtrado, se lavaron con cloruro de litio al 5% (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cristalización en metanol produjo otros 6,86 g (36%). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,47 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,98-3,82 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,00 (s ancho, 2H), 1,48 (s, 9H); MS (EI) para  $C_{25}H_{28}N_4O_5Cl_2$ : 535 ( $MH^+$ ).

A una suspensión de 2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metoxi)quinazolin-7-il]oxi]morfolin-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,77 g, 8,91 mmol) en metanol (50 mL) se le añadió una disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (50 mL), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (100 mL) y el precipitado se filtró y se secó. El sólido se disolvió en metanol (200 mL) y se trató con resina Bio-Rad 1-X8, forma de hidróxido a pH 8. La filtración y la concentración a vacío proporcionó 3,32 g (86%) de N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina en forma de un sólido de color pardo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,47 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 4,09-3,97 (m, 5H), 3,76 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,02-2,90 (m, 3H); MS (EI) para  $C_{20}H_{20}N_4O_3Cl_2$ : 435 ( $MH^+$ ).

A una disolución de N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina (3,32 g, 7,7 mmol) en ácido fórmico (33,2 mL) se le añadió una disolución al 37% en peso de formaldehído en agua (3,32 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se trató con resina Bio-Rad AG<sup>®</sup> 1-X8, forma de hidróxido a pH 8. La filtración y la concentración a vacío proporcionaron 3,11 g (91%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-pardo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,46 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,01-3,91 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,11 (t, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{22}N_4O_3Cl_2$ : 449 ( $MH^+$ ).

Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(fenilmetil)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,48 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,16 (t, 1H); MS (EI) para  $C_{27}H_{26}N_4O_3Cl_2$ : 525 ( $MH^+$ ).

N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1,4-oxazepan-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,47 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 7H), 3,80 (m, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,95 (m, 3H), 1,91 (m, 2H); MS (EI) para  $C_{21}H_{22}N_4O_3Cl_2$ : 449 ( $MH^+$ ).

N-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-metil-1,4-oxazepan-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,46 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 4,09-3,93 (m, 5H), 3,87 (m, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{24}N_4O_3Cl_2$ : 463 ( $MH^+$ ).

hidrocloruro de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(4-etil-1,4-oxazepan-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOH): 8,77 (s, 1H), 8,06-8,05 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,62-4,32 (m, 3H), 4,30 (s, 3H), 4,04-3,36 (m, 8H), 2,40-2,08 (m, 2H), 1,45 (tr, 3H); MS (EI) para  $C_{23}H_{26}N_4O_3Cl_2$ : 477 ( $MH^+$ ).

N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 3H); MS (EI) para  $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl_2$ : 434 ( $MH^+$ ).

#### Ejemplo 27

N-(3,4-diclorofenil)-7-([2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Se añadió (dimetilamino)acetonitrilo (1,16 mL, 11,9 mmol) a una mezcla de DMF (5 mL) y trietilamina (2 mL). Se hizo burbujear gas sulfuro de hidrógeno en la disolución hasta que la disolución tuvo un color verde oscuro. La disolución se calentó a continuación a 70°C durante 0,5 h. El sulfuro de hidrógeno en exceso se eliminó del sistema haciendo burbujear nitrógeno en la disolución y a continuación las sustancias volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar 2-(dimetilamino)etanotioamida en forma de cristales de color burdeos (0,660 g, 5,59 mmol, rendimiento 47%). RMN



$H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 2,30 (s, 6H); 3,37 (s, 2H); 7,80 (s ancho, 1H); 8,80 (s ancho, 1H); GCMS para  $C_4H_{10}N_2S$ : 118 ( $M^+$ ).

5 Se agitaron en 1,2-dicloroetano (4 mL) 2-(dimetilamino)etanotioamida (0,382 g, 3,24 mmol), 1,3-dicloroacetona (0,453 g, 3,56 mmol) y bicarbonato de sodio (0,301 g, 3,56 mmol) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 1,2-dicloroetano. El producto filtrado se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de tionilo refrigerada (baño de hielo) (0,260 mL, 3,56 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL). La disolución se agitó a 70°C durante 0,5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de color pardo se filtró y se lavó con 1,2-dicloroetano para proporcionar hidrocloreto de N-[[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-N,N-dimetilamina en forma de un sólido de color pardo (0,550 g, 2,42 mmol, rendimiento 75%). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $D_2O$ ): 2,79 (s, 6H); 4,52 (s, 2H); 4,61 (s, 2H); 7,60 (s, 1H).

10 El hidrocloreto de hidrocloreto de N-[[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-N,N-dimetilamina (0,050 g, 0,220 mmol) y 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metoxi)quinazolin-7-ol (0,074 g, 0,220 mmol) se suspendieron en DMF (4 mL) y se añadió carbonato de potasio (0,152 g, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 h y después a 70°C durante 3,5 h. Se añadió una porción adicional de hidrocloreto de hidrocloreto de N-[[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-N,N-dimetilamina (0,019 g, 0,084 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 25 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La porción orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color pardo. La recristalización en acetato de etilo/éter dietílico proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,016 g, 0,033 mmol, rendimiento 15%). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 2,37 (s, 6H); 3,79 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 5,34 (s, 2H); 7,00 (s, 1H); 7,15 (s ancho, 1H); 7,34-7,37 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,66 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{22}H_{21}Cl_2N_5O_2S$ : 490 ( $MH^+$ ).

#### Ejemplo 28

N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina

25 Se añadió morfolin-4-ilacetónitrilo (1,03 g, 8,17 mmol) a una mezcla de DMF (3,5 mL) y trietilamina (1,4 mL). Se hizo burbujear gas sulfuro de hidrógeno en la disolución hasta que la disolución tuvo un color verde claro. La disolución se calentó a continuación a 70°C durante 0,5 h. El sulfuro de hidrógeno en exceso se eliminó del sistema haciendo burbujear nitrógeno en la disolución y a continuación las sustancias volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar cristales de color pardo. Estos cristales se trituraron con etanol para proporcionar 2-morfolin-4-iletanotioamida en forma de cristales de color pardo muy pálido (0,525 g, 3,28 mmol, rendimiento 40%). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 2,53-2,58 (m, 4H); 3,44 (s, 2H); 3,70-3,74 (m, 4H); 7,74 (s ancho, 1H); 8,70 (s ancho, 1H); GCMS para  $C_6H_{12}N_2OS$ : 160 ( $M^+$ ).

30 Se agitaron en 1,2-dicloroetano (4 mL) 2-morfolin-4-iletanotioamida (0,403 g, 2,52 mmol), 1,3-dicloroacetona (0,353 g, 2,77 mmol) y bicarbonato de sodio (0,234 g, 2,77 mmol) a temperatura ambiente durante 74 h momento en el cual se añadió 1,4-dioxano en un intento de mejorar la solubilidad y la mezcla se agitó durante 30 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 1,2-dicloroetano. El producto filtrado se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de tionilo refrigerada (baño de hielo) (0,202 mL, 2,77 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL). La disolución se agitó a 70°C durante 0,5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de color pardo se filtró y se lavó con 1,2-dicloroetano para proporcionar hidrocloreto de 4-[[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]morfolina en forma de un sólido de color pardo muy pálido (0,024 g, 0,091 mmol, rendimiento 4%). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $D_2O$ ): 3,29-3,39 (m, 4H); 3,78-3,92 (m, 4H); 4,63 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 7,67 (s, 1H); MS (EI) para  $C_9H_{13}ClN_2OS$ : 233 ( $MH^+$ ).

40 El hidrocloreto de 4-[[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]morfolina (0,024 g, 0,089 mmol) y 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (0,030 g, 0,089 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL) y se añadió carbonato de potasio (0,062 g, 0,449 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,026 g, 0,049 mmol, rendimiento 54%). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 2,50 (s ancho, 1H); 2,57-2,64 (m, 4H); 3,75 (t, 4H); 3,84 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 5,28 (s, 2H); 7,09 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,97 (d, 1H); 8,61 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{24}H_{23}Cl_2N_5O_3S$ : 532 ( $MH^+$ ).

#### Ejemplo 29

50 N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina

55 Se añadió (4-metilpiperazin-1-il)acetónitrilo (1,03 g, 7,42 mmol) a una mezcla de DMF (5 mL) y trietilamina (2 mL). Se hizo burbujear gas sulfuro de hidrógeno en la disolución hasta que la disolución tuvo un color verde oscuro. La disolución se calentó a continuación a 70°C durante 1 h. El sulfuro de hidrógeno en exceso se eliminó del sistema haciendo burbujear nitrógeno en la disolución y a continuación las sustancias volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar cristales de color pardo. Estos cristales se trituraron con etanol para proporcionar 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanotioamida en forma de cristales de color pardo muy pálido (0,455 g, 2,63 mmol, rendimiento 35%). RMN  $H^1$

(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2,29 (s, 3H); 2,38-2,66 (m, 8H); 3,44 (s, 2H); 7,72 (s ancho, 1H); 8,76 (s ancho, 1H); GCMS para C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S: 173 (M<sup>+</sup>).

5 Se agitaron en cloroformo (4 mL) 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanotioamida (0,438 g, 2,53 mmol), 1,3-dicloroacetona (0,355 g, 2,78 mmol) y bicarbonato de sodio (0,236 g, 2,78 mmol) a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con cloroformo. El producto filtrado se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de tionilo refrigerada (baño de hielo) (0,205 mL, 2,78 mmol) en cloroformo (2 mL). La disolución se agitó a 60°C durante 0,5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de color pardo se filtró y se lavó con cloroformo para proporcionar hidrocloreto de 1-[[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-4-metilpiperazina en forma de un sólido de color pardo (0,421 g, 1,49 mmol, rendimiento 59%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; D<sub>2</sub>O): 2,89 (s, 3H); 3,18-3,43 (m, 4H); 3,56-3,78 (m, 4H); 4,56 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 7,66 (s, 1H); MS (EI) para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S: 246 (MH<sup>+</sup>).

10 El hidrocloreto de 1-[[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-4-metilpiperazina (0,067 g, 0,238 mmol) y 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metoxi)quinazolin-7-ol (0,080 g, 0,238 mmol) se suspendieron en DMF (4 mL) y se añadió carbonato de potasio (0,164 g, 1,19 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,025 g, 0,046 mmol, rendimiento 19%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 2,08 (s, 5H); 2,39 (s, 3H); 2,59-2,74 (m, 6H); 3,44-3,78 (m, 5H); 3,86 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 5,30 (s, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); MS (EI) para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 545 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 30

20 N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina (Método 1)

Se añadió bromoacetónitrilo (2,1 ml, 30,1 mmol) a una mezcla de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (10,12 g; 30,1 mmol) y carbonato de potasio (16,6g; 120,1 mmol) en DMF (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a alto vacío y el residuo se trituró con agua, se filtró, se lavó con una mezcla de hexano y éter (1/1) y se secó a vacío para producir {[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}acetónitrilo (9,6 g; rendimiento 91%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 3,99 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,69 (s, 1H); MS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 375,06 (MH<sup>+</sup>).

30 A una suspensión de {[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}acetónitrilo (14,7 g; 39,3 mmol) en EtOH (600 ml) se le añadió una disolución acuosa al 50% de NH<sub>2</sub>OH (24,1 ml; 393 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó mediante evaporación y el residuo se trituró con éter, se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir 2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]-N-hidroxietanimidamida (14,5 g; rendimiento 90%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 3,98 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); MS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 408,05 (MH<sup>+</sup>).

35 A una disolución de ácido Boc-isonipecóico (4,72 g; 20,6 mmol) y 4-metilmorfolina (5,7 ml; 51,5 mmol) en DMF (200 ml) se le añadieron HOBt (3,06 g; 22,7 mmol) y EDCI (4,35g; 22,7 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]-N-hidroxietanimidamida (7 g; 17,1 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró.

Procedimiento a) Al residuo se le añadió p-xileno (200ml) y la suspensión se sometió a reflujo durante dos horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetona de 4/1 a 1/1) para producir 4-[3-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (8,3 g; 81% rendimiento de dos etapas)

45 Procedimiento b) El residuo se disolvió en THF (400ml) y se añadió n-Bu<sub>4</sub>NF (1M en THF; 17,1ml; 17,1mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El disolvente se separó mediante evaporación y el residuo se disolvió en acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetona) para producir 4-[3-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,9 g; rendimiento global 66%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (s, 9H), 1,55-1,67 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,83-3,05 (s ancho, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,74 (s ancho, 1H); MS (EI) para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 601,09 (MH<sup>+</sup>)

55 El 4-[3-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (12,3 g, 20,4 mmol) se disolvió en MeOH (100 ml) y se añadió HCl (4M en dioxano; 65 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró hasta la mitad del volumen inicial. Se añadió éter etílico a la suspensión obtenida y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se

concentró hasta sequedad para producir 8 g de N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina (rendimiento 78%). RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 1,61 (qd, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,07-2,19 (s ancho, 1H), 2,57 (td, 2H), 2,95 (dt, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3$ : 501,07 ( $MH^+$ )

- 5 Se añadió formaldehído acuoso (37%, 894 ml, 12,0 mmol) a una disolución de N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina (1 g, 2,0 mmol) en ácido fórmico (2 ml). La mezcla se calentó a 95°C durante dos horas. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío, el residuo se disolvió en  $CH_3OH$  y el pH de la disolución se ajustó a 9 mediante la adición de resina Biorad AG<sup>®</sup> 1-X8 en forma de hidróxido. La disolución se filtró, se concentró a vacío y el residuo se cristalizó en MeOH/ $H_2O$  para producir N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina (714 mg; rendimiento 69%). RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 1,69-1,82 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,71-2,78 (m, 2H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,63 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_3$ : 515,07 ( $MH^+$ )

- 15 Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

N-(3,4-diclorofenil)-7-[[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 2,26 (s, 6H), 3,87 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,67 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3$ : 475,06 ( $MH^+$ ).

- 20 N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 1,37-1,82 (m, 4H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,20-2,34 (m, 1H), 2,70-2,87 (m, 2H), 3,07-3,22 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3$ : 501,03 ( $MH^+$ ).

- 25 N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 1,51-1,76 (m, 4H), 1,92-2,12 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,83-7,90 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_3$ : 515,06 ( $MH^+$ ).

- 30 N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(5-piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 1,26-1,50 (m, 4H), 1,52-1,72 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3$ : 501,11 ( $MH^+$ ).

- 35 N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-metilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina hidrocloreto de : RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 1,61 (m ancho, 1H), 1,75-1,88 (m ancho, 3H), 2,08 (m ancho, 1H), 2,28 (br d, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,24 (m ancho, 1H), 3,49 (m ancho, 2H), 4,05 (s, 3H), 5,08 (s ancho, 1H), 5,64 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,95 (s, 1H); MS (EI) para  $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_3$ : 515,11 ( $MH^+$ ).

- 40 N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-etilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina hidrocloreto de : RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 11,80 (s ancho, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,10 (s ancho, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80-3,50 (m ancho, 4H), 3,20-3,00 (m ancho, 2H), 2,30-2,00 (m ancho, 1H), 1,95 (m ancho, 2H), 1,65 (m ancho, 1H), 1,20 (m ancho, 3H); MS (EI) para  $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_3$ : 529 ( $MH^+$ ).

### Ejemplo 31

hidrocloreto de N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(5-piperidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina (Método 2)

- 45 A una suspensión de 50,0 g (0,41 mol) ácido benzoico en 150 mL de N,N-dimetilformamida 70,0 g (0,50 mol) se le añadió carbonato de potasio y la mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de 29,0 mL (0,41 mol) bromoacetronitrilo en 50 mL N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 500 mL acetato de etilo. Éste se lavó con agua (3x150 mL), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El agente secante se separó mediante filtración y el disolvente se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo 9:1 a 4:1) para producir benzoato de cianometilo 62,6 g (95%). RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 7,98 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 5,20 (s, 2H); GCMS para  $C_9H_7NO_2$ : 161 ( $M^+$ ).

El benzoato de cianometilo (22,2 g, 138 mmol) se disolvió en etanol (250 mL) seguido de adición de hidroxilamina acuosa al 50% (16,9 mL, 276 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La concentración seguida de adición de agua (250 mL) proporcionaron un sólido cristalino incoloro que se recogió mediante filtración y se lavó con agua adicional, después se secó a vacío para producir benzoato de 2-(hidroxiamino)-2-iminoetilo (23,69 g, rendimiento 88%). RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 9,37 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (tr, 2H), 5,69 (s ancho, 2H), 4,64 (s, 2H).

## Ejemplo 32

N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina

Una mezcla de 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (3,67g), bromoacetato de metilo (0,81 mL), y carbonato de potasio (4,66g) en DMF (21 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El sólido se combinó con el producto filtrado y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir un sólido de color pardo que se recrystalizó en metanol para producir {[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]acetato de metilo (2,80 g). RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 9,62 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,72 (s, 3H); MS (EI) para  $C_{18}H_{15}N_3O_4Cl_2$ : 408 ( $MH^+$ ).

Una mezcla (4-metilpiperazin-1-il)acetonitrilo (400 mg), hidroxilamina (disolución acuosa al 50%, 2,0 mL) y etanol (10,0 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para producir un sólido cristalino que se lavó con hexano y se secó a vacío para producir N-hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanimidamida (405 mg). RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 5,19 (s ancho, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,75-2,28 (m ancho, 8H), 2,70 (s, 3H).

Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 30 mg) a una mezcla de N-hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanimidamida (50 mg) y tamices moleculares 3A (110 mg) en 1 mL de DMF. Una vez que se detuvo el desprendimiento de hidrógeno inicial, la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió {[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]acetato (50 mg) a la mezcla de reacción y se continuó calentando a 90°C durante una hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol, y se filtró. El producto filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa, y el eluyente que contenía el producto esperado se concentró hasta sequedad y se aisló en forma de la sal de TFA. La sal se recogió en metanol y se trató con resina Biorad AG<sup>®</sup> 1-X8 en forma de hidróxido, después se filtró y el producto filtrado se concentró y se secó a vacío para producir el compuesto del título (25,0 mg) RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10,60 (s ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,15-2,90 (m ancho, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,60-2,45 (m ancho, 4H); MS (EI) para  $C_{24}H_{25}N_7O_3Cl_2$ : 530 ( $MH^+$ ).

Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

N-(3,4-diclorofenil)-7-([3-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 10,48 (s ancho, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,88 (s, 6H); MS (EI) para  $C_{21}H_{20}N_6O_3Cl_2$ : 475 ( $MH^+$ ).

N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina: RMN  $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10,50 (s ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78-3,70 (m ancho, 4H), 2,15-2,95 (m ancho, 4H); MS (EI) para  $C_{24}H_{25}N_7O_3Cl_2$ : 517 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 33

N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina

El 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (25 g, 134,2 mmol) se recogió en THF (100 mL) seguido de adición de trietilamina (25 mL, 178 mmol). La disolución se enfrió a 0°C seguido de adición gota a gota de bromuro de cianógeno (15,6 g, 147,6 mmol) en THF (100 mL) y se dejó que la mezcla resultante se templara a temperatura ambiente, después se agitó durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre éter etílico y agua. La capa orgánica se lavó una vez con NaCl acuoso saturado, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro seguido de concentración para proporcionar 4-cianopiperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (24,5 g, rendimiento 86%) en forma de un sólido cristalino incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,51 (tr, 4H), 3,19 (tr, 4H), 1,46 (s, 9H).

El 4-cianopiperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 47,1 mmol) se recogió en etanol (100 mL) y la disolución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 3,5 mL, 56,5 mmol) y se dejó que la

mezcla se templara a temperatura ambiente, después se agitó durante una hora adicional. La mezcla se concentró después a vacío hasta una pasta y se suspendió en éter etílico/hexano 1:1 (100 mL) y el producto sólido se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con una porción adicional de éter etílico/hexano, después se secó para producir 4-[(hidroxiamino)(imino)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (9,64 g, rendimiento 83%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H1 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,34 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,30 (tr, 4H), 2,91 (tr, 4H), 1,39 (s, 9H).

El 4-[(hidroxiamino)(imino)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,58 g, 14,6 mmol) se suspendió en THF (50 mL) seguido de adición de diisopropiletilamina (3,0 mL, 17,5 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (1,6 mL, 14,6 mmol) con una jeringa y la mezcla se dejó agitando 30 minutos adicionales a 0°C. Se dejó que la disolución homogénea resultante se templara a temperatura ambiente, después se concentró a vacío para proporcionar un residuo sólido de color blanco. La sustancia se suspendió en agua (50ml) y el producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua adicional, a continuación hexanos y se secó a vacío. El derivado O-acilado intermedio se suspendió después en THF (50 mL) seguido de adición de TBAF (1,0 M en THF, 3,5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución homogénea obtenida se concentró a vacío y el residuo se repartió entre éter etílico y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua adicional, después con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración produjeron 4-{5-[(acetoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,6 g, rendimiento 76%) en forma de un sólido cristalino incoloro. RMN H1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5,14 (s, 2H), 3,51 (tr, 4H), 3,42 (tr, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

El 4-{5-[(acetoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (13,57 g, 41,6 mmol) se disolvió en metanol (100 mL) seguido de adición de hidróxido de sodio acuoso (4M, 10,4 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,1M. La capa orgánica se lavó a continuación con cloruro de sodio acuoso saturado, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración proporcionaron 4-[5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,51 g, rendimiento 89%) en forma de un sólido cristalino incoloro. RMN H1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,75 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,44-3,42 (m, 4H), 3,20 (s ancho, 1H), 1,48 (s, 9H).

El 4-[5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (7,4 g, 26 mmol) se recogió en diclorometano (100 mL) seguido de adición de piridina (5,3 mL, 65 mmol) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de tionilo (2,3 mL, 31,2 mmol) con una jeringa y se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales. La mezcla se concentró después a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con ácido clorhídrico acuoso 0,1 M, después cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración, la concentración y purificación del residuo mediante cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando 3:1 hexanos:acetato de etilo proporcionó 4-[5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazin-1-carboxilato de (1,1-dimetiletilo 4,82 g, rendimiento 61%) en forma de un sólido cristalino de color ligeramente amarillo. RMN H1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,53 (s, 2H), 3,51 (tr, 4H), 3,43 (tr, 4H), 1,48 (s, 9H).

El 4-[5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (173,6 mg, 0,57 mmol), 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (154 mg, 0,46 mmol) y carbonato de potasio (315 mg, 2,85 mmol) se recogieron en DMF (2 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante una hora. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez más con agua y la capa orgánica se repartió de nuevo en agua. En este momento se formó un precipitado en la capa orgánica y se añadieron hexanos a la mezcla bifásica en porciones hasta que se completó la formación del precipitado. El producto sólido se recogió después mediante filtración. El residuo sólido se suspendió en metanol caliente y se diluyó con agua seguido de la recogida del sólido mediante filtración. El sólido se lavó con éter etílico y se secó a vacío para producir 4-[5-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (170,7 mg, rendimiento 62%) en forma de un sólido de color tostado. RMN H1 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,34-3,32 (m, 4H), 1,41 (s, 9H); MS (EI) para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 602 MH<sup>+</sup>.

El 4-[5-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (170 mg, 0,28 mmol) se recogió en metanol (2,5 mL) seguido de adición de cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano (4M, 2,5 mL) y la mezcla se llevó a reflujo, después se dejó que se enfriara inmediatamente a temperatura ambiente a lo largo de 5 minutos. La mezcla se concentró después a vacío hasta una suspensión seguida de adición de éter etílico en exceso. El residuo sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir hidrocloreto de N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxiquinazolin-4-amina (145 mg, rendimiento 100%) en forma de un sólido de color tostado. RMN H1 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (hidrocloreto) 11,98 (s, 1H), 9,54 (s ancho, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,19-3,16 (m, 4H); (base libre) 9,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 4H), 2,81-2,79 (m, 4H); MS (EI) para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 502 (MH<sup>+</sup>).

El hidrocloreuro de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-piperazin-1-il-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxiquinazolin-4-amina (66 mg, 0,12 mmol) se suspendió en metanol (5 mL) seguido de adición de resina Bio-Rad AG<sup>®</sup>1-X8 en forma de hidróxido a pH 8. La resina se eliminó a continuación mediante filtración y la disolución metanólica se concentró a vacío. El residuo se recogió en ácido fórmico (2 mL) y se añadió formaldehído acuoso al 37% en peso (50 µL, 0,6 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2,5 horas después se concentró a vacío. El residuo se recogió en 1 mL de metanol y la disolución se aciduló mediante adición de cloruro de hidrógeno anhidro 4M en dioxano a pH 2. La adición de éter etílico en porciones proporcionó un sólido cristalino que se recogió mediante filtración y se secó para producir hidrocloreuro de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxiquinazolin-4-amina (53,9 mg, rendimiento 80%) en forma de un sólido de color tostado. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,98 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (d ancho, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 3,15 (m ancho, 2H), 2,78 (s, 3H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 516 (M<sup>+</sup>).

Utilizando las mismas técnicas sintéticas o técnicas análogas y/o mediante la sustitución por reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

15 hidrocloreuro de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-(4-etilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxiquinazolin-4-amina: RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

#### Ejemplo 34

hidrocloreuro de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxiquinazolin-4-amina

20 A una disolución de [[4-[[3,4-diclorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]acetronitrilo (0,450 g, 1,20 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió NEt<sub>3</sub> (0,30 mL, 2,2 mmol). Se hizo burbujear sulfuro de hidrógeno (g) a través de la disolución hasta saturación (5 min.). La disolución se calentó a continuación a 70°C y viró a color verde oscuro. Al cabo de 0,5 h, la disolución se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 0,20 mL de NEt<sub>3</sub> (1,4 mmol), y se hizo burbujear H<sub>2</sub>S (g) a través durante 5 min. La disolución se calentó de nuevo a 70°C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se cristalizó en MeOH para producir 0,459 g (94%) de 2-[[4-[[3,4-diclorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etanotioamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,07 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,73 (d, 2H); MS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 409 (M<sup>+</sup>).

30 A una disolución de 2-[[4-[[3,4-diclorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etanotioamida (0,300 g, 0,733 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,310 g, 1,11 mmol). La disolución se agitó a 60°C durante 72 h. Se añadieron 0,100 g (0,360 mmol) adicionales de 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo a la mezcla de reacción, que a continuación se calentó a 60°C durante 24 h adicionales. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla de reacción bruta se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo al 50%). Este intermedio se sometió después a TFA al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, la sal de amina bruta se recogió en MeOH de nueva aportación y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 en forma de hidróxido a pH 8. La filtración y la concentración a vacío proporcionaron 0,247 g (69%) de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxiquinazolin-4-amina en forma de un aceite de color pardo.

40 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 9,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,66 (t, 2H); MS (EI) para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 488 (M<sup>+</sup>)

45 La *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxiquinazolin-4-amina (0,247 g, 0,506 mmol) con formaldehído acuoso al 37% (0,23 mL, 3,1 mmol) en ácido fórmico (2 mL) y la disolución se calentó a 95°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó a través de HPLC (fase inversa, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%). Después de la eliminación de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, el producto se recogió en MeOH y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 en forma de hidróxido a pH 8. El producto se filtró y se concentró a vacío, después se recogió en MeOH de nueva aportación y se trató con HCl/dioxano 4,0 M (0,050 mL). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 0,085 g (31%) de hidrocloreuro de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxiquinazolin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,69 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,65 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,94 (s, 4H); MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 502 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 35

hidrocloreuro de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-[[5-etil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)-quinazolin-4-amina

La *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina (0,249 g, 0,510 mmol) se recogió en THF/MeOH al 50% (10 mL) y la disolución se enfrió con un baño de hielo. Se añadieron acetaldehído (0,057 mL, 1,0 mmol), seguido de NaCNBH<sub>3</sub> (0,038 g, 0,61 mmol). Se dejó que la disolución se templara a temperatura ambiente. Al cabo de 4 h, se añadieron acetaldehído adicional (0,050 mL, 0,89 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (0,040 g, 0,64 mmol) y la disolución se agitó durante 12 h. Se añadieron 0,050 mL (0,89 mmol) de acetaldehído y NaCNBH<sub>3</sub> (0,020 g, 0,32 mmol) adicionales. La disolución se vertió en MeOH/acetato de etilo al 10% (100 mL) y se lavó una vez con H<sub>2</sub>O (100 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó a través de HPLC preparativa (fase inversa, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>2</sub>OAc/AcOH). Los disolventes se eliminaron, el producto se recogió en MeOH y se trató con HCl/dioxano 4,0 M (0,025 mL), y se liofilizó para proporcionar 0,036 g (12%) de hidrocloreto de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-[(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 9,56 (s ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,71 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 1,32 (t, 3H); MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 516 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 36

hidrocloreto de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina

Se combinaron 4-(aminocarbonotioil)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,50 g, 6,14 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0,570 g, 6,78 mmol) y 1,3-dicloroacetona (0,860 g, 6,77 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se filtró utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el producto filtrado se concentró a vacío hasta que quedaron aproximadamente 30 mL de disolvente. A esta disolución se le añadió piridina (0,75 mL, 9,2 mmol), y la disolución se enfrió con un baño de hielo. Se añadió cloruro de tionilo (0,49 mL, 6,8 mmol) y se dejó que la disolución se templara lentamente a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en MeOH/acetato de etilo al 10% (100 mL). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para producir 2,24 g (>100%) de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo bruto en forma de un aceite incoloro. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,62 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (dd, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,90 (s ancho, 2H), 2,01 (dd, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). MS (EI) para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SCl: 261 (M - tBu).

A una disolución de 4-[3,4-diclorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-ol (1,00 g, 2,97 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,04 g, 3,28 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,06 g, 14,9 mmol). La disolución se calentó a 70°C durante 12 h, y a continuación el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recogió en MeOH/acetato de etilo al 10% (100 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (100 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 50% hexanos/acetona) produjo 0,642 g (35%) de 4-[4-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo bruto. La mitad de este intermedio (0,300 g) se sometió a continuación a TFA al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y se trató con resina Bio-Rad AG 1-X8 en forma de hidróxido a pH 8. La filtración y la concentración a vacío proporcionó 0,230 g (92% a partir de 4-[4-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo) de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina en forma de un aceite de color pardo. MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 516 (M<sup>+</sup>).

La *N*-(3,4-Diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina (0,078 g, 0,15 mmol) se combinó con formaldehído acuoso al 37% (0,025 mL, 0,34 mmol) en ácido fórmico (2 mL) y la disolución se calentó a 95°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en MeOH/acetato de etilo al 10% (100 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado (100 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La trituración en MeOH y el tratamiento del sólido de color amarillo resultante con HCl/dioxano 4,0 M (0,050 mL) en MeOH, seguido de liofilización, proporcionó 0,032 g (37%) de hidrocloreto de *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,89 (dd, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,29 (d, 2H), 1,95 (m, 2H); MS (EI) para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 530 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 37

hidrocloreto de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

La *N*-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina (0,230 g, 0,445 mmol) se recogió en MeOH/THF al 50% (10 mL) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió acetaldehído (0,050 mL, 0,89 mmol), seguido de NaCNBH<sub>3</sub> (0,034 g, 0,54 mmol) y se dejó que la disolución se templara a temperatura ambiente. Al cabo de 1,5 h, se añadieron 0,016 g (0,25 mmol) de NaCNBH<sub>3</sub> adicional y la disolución se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac) saturado (50 mL) y se

secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a vacío estuvieron seguidas de HPLC preparativa (fase inversa, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,01%). Este producto se neutralizó (NaHCO<sub>3</sub>) para producir 0,167 g (0,306 mmol) de la amina libre, que se recogió en MeOH (50 mL) y se trató con HCl/dioxano 4,0 M (0,077 mL, 0,31 mmol). La liofilización proporcionó 0,105 g (41%) de hidrocloreto de *N*-(3,4-diclorofenil)-7-([2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,65 (s ancho, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,08 (s ancho, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 3,01-3,11 (m, 5H), 2,29 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,26 (t, 3H); MS (EI) para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 544 (M<sup>+</sup>).

#### Análisis

- 10 Generalmente, para el análisis de la actividad, se une de manera no difundible efrina, EGFR, o un compuesto de acuerdo con la invención a un soporte insoluble que tiene zonas de recepción de muestras aisladas (por ejemplo, una placa de microtitulación, una matriz, etc.). El soporte insoluble puede estar elaborado de cualquier composición a la cual se puedan unir las composiciones, se separe fácilmente del material soluble, y por otra parte sea compatible con el método de escrutinio global. La superficie de tales soportes puede ser sólida o porosa y puede tener cualquier forma conveniente. Los ejemplos de los soportes insolubles adecuados incluyen placas de microtitulación, matrices, membranas y cuentas. Estas están hechas típicamente de vidrio, plástico (por ejemplo, poliestireno), polisacáridos, nailon o nitrocelulosa, Teflon<sup>TM</sup>, etc. Las placas de microtitulación y las matrices son especialmente convenientes porque se puede llevar a cabo un gran número de análisis simultáneamente, utilizando pequeñas cantidades de reactivos y muestras. La forma concreta de unión de la composición no es crucial con tal que sea compatible con los reactivos y los métodos globales de la invención, mantenga la actividad de la composición y no sea difundible. Los métodos de unión ilustrativos incluyen el uso de anticuerpos (que no bloquean estéricamente el sitio de unión al ligando o la secuencia de activación cuando la proteína se une al soporte), la unión directa a soporte "pegajosos" o iónicos, el entrecruzamiento químico, la síntesis de la proteína o el agente sobre la superficie, etc. Después de la unión a la proteína o el agente, se elimina el exceso de material no unido mediante lavado. Las zonas que reciben la muestra pueden ser bloqueadas después por medio de incubación con albúmina de suero bovino (BSA), caseína u otra proteína inocua u otro radical.

- Una medida de la inhibición es la K<sub>i</sub>. Para los compuestos con CI<sub>50</sub> menores de 1 μM, la K<sub>i</sub> o K<sub>d</sub> se define como la constante de la velocidad de disociación para la interacción del agente con la efrina o el EGFR. Las composiciones ilustrativas tienen K<sub>i</sub>, por ejemplo, de menos de aproximadamente 100 μM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, y adicionalmente tienen por ejemplo K<sub>i</sub> de menos de aproximadamente 100 nM, y aún más, por ejemplo, de menos de aproximadamente 10 nM. La K<sub>i</sub> para un compuesto se determina a partir de la CI<sub>50</sub> basándose en tres suposiciones. Primero, solamente una molécula del compuesto se une a la enzima y no hay cooperatividad. Segundo, las concentraciones de enzima activa y del compuesto sometido a ensayo son conocidas (esto es, no hay cantidades significativas de impurezas o formas inactivas en las preparaciones). Tercero, la velocidad enzimática del complejo enzima-inhibidor es cero. Los datos de velocidad (esto es, la concentración de compuesto) se ajustan a la ecuación:

$$V = V_{\max} E_0 \left[ I - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

Donde V es la velocidad observada, V<sub>max</sub>, es la velocidad de la enzima libre, I<sub>0</sub> es la concentración de inhibidor, E<sub>0</sub> es la concentración de enzima, y K<sub>d</sub> es la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor.

- 40 Otra medida de la inhibición es la IG<sub>50</sub>, definida como la concentración del compuesto que da como resultado un descenso en la velocidad de crecimiento celular del cincuenta por ciento. Los compuestos ilustrativos tienen IG<sub>50</sub>, por ejemplo, de menos de aproximadamente 1 mM, menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 1 μM, y adicionalmente, por ejemplo, tienen IG<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 100 nM, aún más tienen IG<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 nM. La medida de la IG<sub>50</sub> se realiza utilizando un análisis de proliferación celular.

- La actividad tirosina quinasa se determina mediante 1) medición del consumo de ATP dependiente de quinasa en presencia de un sustrato genérico tal como poliglutamina, tirosina (pEY), mediante la quimioluminiscencia mediada por luciferasa/luciferina o; 2) la incorporación de fosfato radiactivo derivado de <sup>33</sup>P-ATP en un sustrato genérico que ha sido adsorbido sobre la superficie de los pocillos de placas de microtitulación de poliestireno. Los productos sustrato fosforilados se cuantifican mediante espectrometría de centelleo.

#### Materiales y Métodos

La actividad quinasa y la inhibición del compuesto se investigan utilizando uno o más de los tres formatos de análisis descritos más abajo. En la Tabla 2 se enumera un breve resumen de las condiciones de análisis. Las concentraciones de ATP se seleccionan próximas a su constante de Michaelis-Menten (K<sub>M</sub>) para cada quinasa



individual. Los experimentos dosis-respuesta se realizan a diez concentraciones de inhibidor diferentes en un formato de placa de 384 pocillos. Los datos se ajustan a una ecuación de cuatro parámetros enumerada más abajo:

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + (X/IC_{50})^H)$$

- 5 donde Y es la señal observada, X es la concentración de inhibidor, Min es la señal de fondo en ausencia de enzima (0% de actividad enzimática), Max es la señal en ausencia de inhibidor (100% de actividad enzimática),  $IC_{50}$  es la concentración de inhibidor a una inhibición de la enzima de 50% y H representa la pendiente de Hill empírica para medir la cooperatividad. Típicamente H está próxima a la unidad. Estos parámetros se obtienen mediante un algoritmo de regresión no lineal construido con el programa ActivityBase (asequible de ID Business Solutions Ltd., de Guildford, Surrey, UK).

#### 10 Análisis de transferencia de $^{33}\text{P}$ fosforilo (radiométrico)

- Se recubren placas de unión elevada de fondo transparente de color blanco de 384 pocillos Greiner (asequibles de Greiner Bio-One, Inc., de Longwood, Florida) con 2  $\mu\text{g}/\text{pocillo}$  de sustrato proteico o peptídico en un volumen de 50  $\mu\text{L}$  durante la noche a la temperatura ambiente. El tampón de recubrimiento contiene 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de sustrato,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  22,5 mM,  $\text{NaHCO}_3$  27,5 mM,  $\text{NaCl}$  150 mM y  $\text{NaN}_3$  3 mM. La disolución de recubrimiento se aspira y las placas se lavan una vez con 50  $\mu\text{L}$  de tampón de análisis y se secan con un tampón secante. Con posterioridad los compuestos y las enzimas se mezclan con  $^{33}\text{P}$ -ATP (3,3  $\mu\text{Ci}/\text{nmol}$ ) en un volumen total de 20  $\mu\text{L}$  en tampones de análisis adecuados (véase la Tabla 2). Por ejemplo la disolución de reacción de EphB4 final contiene  $\text{TrisHCl}$  20 mM, pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, Triton X-100 al 0,01%,  $\text{NaVO}_3$  0,1 mM, enzima EphB4 5 nM y ATP 5  $\mu\text{M}$ . La mezcla se incuba a la temperatura ambiente durante 1,5-2,5 horas como se indica en la Tabla 2 y se detiene mediante aspiración utilizando un lavador de placas de 96 cabezales EMBLA. Las placas se lavan con posterioridad 6-12 veces con tampón PBST o TBS. Después se añade líquido de centelleo (50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ ), las placas se sellan y se evalúa la actividad mediante espectrometría de centelleo líquido sobre Perkin Elmer MicroBeta TriLux (asequible de PerkinElmer Life y Analytical Sciences, Inc., de Boston Massachusetts).

#### 25 Análisis quimioluminiscente acoplado a luciferasa (LCCA)

- En los análisis LCCA, se mide la actividad quinasa por medio del consumo de ATP que se mide exactamente mediante quimioluminiscencia acoplada a luciferasa. Se utilizan placas de unión media de fondo transparente de color blanco de 384 pocillos Greiner para el LCCA. En resumen, se inicia la reacción de la quinasa mezclando los compuestos, el ATP y las quinasas en un volumen de 20  $\mu\text{L}$ . La mezcla se incuba a la temperatura ambiente durante 2-4 horas como se indica en la Tabla 2. Al final de la reacción de la quinasa, se añade una mezcla de 20  $\mu\text{L}$  de luciferasa-luciferina y se lee la señal quimioluminiscente en un lector Wallac Victor<sup>2</sup>. La mezcla de luciferasa-luciferina consiste en HEPES 50 mM, pH 7,8, ácido oxálico de 8,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (pH 7,8), DTT 5 (o 50) mM, Triton X -100 al 0,4%, 0,25 mg/mL de coenzima A, AMP 63  $\mu\text{M}$ , 28  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de luciferina y 40.000 unidades de luz/mL de luciferasa. Para los análisis LCCA, el consumo de ATP se ha mantenido a 25-45%, donde el descenso en la concentración de sustrato tiene menos de 35% de efecto sobre los valores de  $IC_{50}$  en comparación con los valores "teóricos" sin recambio de sustrato. Los valores de  $IC_{50}$  se corresponden bien con los de los análisis radiométricos.

#### AlphaScreen

- En AlphaScreen, cuando las cuentas donadoras y aceptoras están muy próximas, una serie de eventos fotoquímicos dará lugar a una señal fluorescente tras la activación por luz. Aquí, los autores de la presente invención utilizan poli-(Glu, Tyr) 4:1 biotilado como sustrato para la quinasa, cuentas donadoras recubiertas con estreptavidina y cuentas aceptoras recubiertas con anticuerpo anti-fosfotirosina PY100. Tras la fosforilación, el sustrato peptídico se puede unir tanto a cuentas donadoras como aceptoras, produciendo de ese modo fluorescencia. Los compuestos, el ATP, el poli-(Glu, Tyr) biotilado y las quinasas se mezclan en un volumen de 20  $\mu\text{L}$  durante 1 hora a la temperatura ambiente utilizando placas de unión media, de fondo transparente, de color blanco de 384 pocillos Greiner. A continuación se añaden a cada pocillo 10  $\mu\text{L}$  de disolución que contiene 15-30 mg/mL de cuentas AlphaScreen, Hepes 75 mM, pH 7,4,  $\text{NaCl}$  300 mM, EDTA 120 mM, BSA al 0,3% y Tween-20 al 0,03%. Después de 2-16 horas de incubación de las cuentas, las placas se leen en un lector AlphaQuest de Perkin Elmer (asequible de Perkin Elmer Life y Analytical Sciences, Inc., de Boston Massachusetts). Los valores de  $IC_{50}$  se corresponden bien con los de los análisis radiométricos.

- 50 Las enzimas se adquirieron de Proqinase (de Freiburg, Alemania) y Panvera (de Madison, Wisconsin).

Tabla 2

Análisis	Formato de Análisis	[E]	[ATP]	Sustrato	[Sustrato]	Tiempo de Incubación (min)	Tampón de Análisis	Enzima Constructo/Preparación	Fuente de Enzima
EphB4	Radiométrico	5 nM	5 $\mu$ M	poli-AEKY	2 $\mu$ g/pocillo	150	TrisHCl 20 mM, pH 7,5, MgCl <sub>2</sub> 10 mM, NaVO <sub>3</sub> 0,1 mM, Triton 0,01%	Dominio quinasa E605-E890 con etiqueta His6 N terminal es expresado en baculovirus y purificado mediante cromatografía IMAC	PanVera
EphA2	LCCA	20 nM	3 $\mu$ M	poli-EY	1,6 $\mu$ M	180	TrisHCl 20 mM, pH 7,5, MgCl <sub>2</sub> 10 mM, MnCl <sub>2</sub> 3 mM, Triton 0,01%	N598-R890 con etiqueta His6 N terminal es expresado en baculovirus y purificado mediante cromatografía IMAC	PanVera
EGFR	LCCA	7 nM 11 nM	3 $\mu$ M	poli-EY	1,6 $\mu$ M	210	TrisHCl 20 mM, pH 7,5, MgCl <sub>2</sub> 10 mM, MnCl <sub>2</sub> 3 mM, DTT 1 mM, Triton 0,01%	aminoácidos H672-A1210, fusionados N-terminalmente al sitio de escisión GST-HIS6-Trombina, expresado en baculovirus, una etapa de purificación por afinidad utilizando GSH-agarosa	ProQinase
ErbB2	AlphaScreen	1 nM	3 $\mu$ M	poli-EY	5 nM	60	TrisHCl 20 mM, pH 7,5, MgCl <sub>2</sub> 10 mM, MnCl <sub>2</sub> 3 mM, DTT 1 mM, Triton 0,01%	Dominio quinasa Q679-V1255 con etiqueta GST-HIS6 N terminal es expresado en células Sf9 infectadas con baculovirus y purificado mediante GSH-agarosa ProQinase	ProQinase
KDR	LCCA	5 nM 6 nM	3 $\mu$ M	poli-EY	1,6 $\mu$ M	240	TrisHCl 20 mM, pH 7,5, MgCl <sub>2</sub> 10 mM, MnCl <sub>2</sub> 3 mM, DTT 1 mM, Triton 0,01%	ADNc de KDR humana, Aminoácidos D807-V1356, fusionados N-terminalmente a GST. Una etapa de purificación por afinidad utilizando GSH-agarosa	ProQinase
Flt-1	Radiométrico	6 nM	5 $\mu$ M	poli-EY	2 $\mu$ g/pocillo	120	TrisHCl 20 mM, pH 7,5, MgCl <sub>2</sub> 10 mM, MnCl <sub>2</sub> 3 mM, DTT 1 mM, Triton 0,01%	ADNc de VEGF-R1 humano, dominio citoplásmico, fusionado N-terminalmente a sitio de escisión GST- factor X. Una etapa de purificación por afinidad utilizando GSH-agarosa	ProQinase

## Relaciones Estructura Actividad

Las Tablas 3 - 6 muestran los datos de relación estructura actividad para los compuestos seleccionados de la descripción. Los compuestos de acuerdo con la invención están indicados con un asterisco. Como indican los datos, los compuestos de la invención se dividen en diferentes clases; algunos son "de espectro selectivo" (más arriba), algunos son selectivos para Efrina, algunos selectivos para EGFR, y algunos inhiben Efrina y EGFR selectivamente, por ejemplo. La inhibición se indica como CI<sub>50</sub> con la siguiente clave: A = CI<sub>50</sub> menor de 50 nM, B = CI<sub>50</sub> mayor de 50 nM, pero menor de 1000 nM, C = CI<sub>50</sub> mayor de 1000 nM, pero menor de 20.000 nM, y D = CI<sub>50</sub> mayor de 20.000 nM. Las abreviaturas para las enzimas enumeradas en las Tablas 3 - 6 se definen como sigue: EphB4 y EphA2 hacen referencia a los miembros de la familia de tirosina quinasa receptoras de efrina efrina B4 y A2; KDR, tirosina quinasa receptora del dominio de inserción de quinasa, y Flt-1, tirosina quinasa 1 de tipo fms, son representativos de

la familia FLK de tirosina quinasas receptoras; EGFR, tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, y ErbB2 son representativos de la familia HER de tirosina quinasas receptoras.

Tabla 3

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
1*	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A
2	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A
3	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A
4	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A
5	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A
6	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	C	A	B
7	N-(3,4-diclorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A
8	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	C	A	C
9	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	B	A	B
10	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	B	A	B

Tabla 3

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
11	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	B	A	B
12	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	A	A	A
13	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	A	A	A
14	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(((3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	B	A	B
15	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	B	A	A
16	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	B	A	B
17	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	B	A	C
18	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	B	A	B
19	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	B	A	B
20	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	B	A	B
21	N-(3,4-diclorofenil)-7-(((3R,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	B	A	B
22	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	B
22	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	B
23	N-(3,4-diclorofenil)-7-(((3S,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A

Tabla 3

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
24	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	B
25	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[[(3R,8aS)-hexahidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	A
26	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	B
27	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	A	A	B
28	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	B	B	A	B
29	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	B
30	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirroló[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	B	A	B
31	1,4:3,6-dianhidro-5-([4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol	B	B	B	C	A	B
32	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-2-O-metil-D-glucitol	B	C	B	C	A	B
33	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-2-O-metil-D-xilo-hexitol	A	B	B	C	A	B
34	1,4:3,6-dianhidro-5-([4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol	A	B	B	C	A	B
35	1,4:3,6-dianhidro-5-([4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol	A	B	C	C	A	B
36	1,4:3,6-dianhidro-5-([4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-glucitol	A	C	B	C	A	C
37	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-5-O-metil-D-treo-hexitol	B	B	B	C	A	C

Tabla 3

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
38	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-([4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-2-O-metil-D-glucitol	B	B	B	C	A	B
39	(3S,9aS)-3-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona	A	A	A	B	A	C
40	(3S,9aR)-3-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona	A	B	B	B	A	C
41	(3S,9aS)-3-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	A	B	A	B	A	B
42	(3S,8aR)-3-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	A	A	A	B	A	C
43	(3S,8aS)-3-([4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	A	B	A	B	A	C
44	(3S,8aS)-3-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona	A	B	B	B	A	C
45	N-(3,4-diclorofenil)-7-([2-[(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)amino]etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	B	A	A
46	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([(8aR)-tetrahidro-1H-[1,3]tiazolo[4,3-c][1,4]oxazin-6-ilmetil]oxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	B	A	B
47	N-(3,4-diclorofenil)-7-([2-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	C	A	A
48	N-(3,4-diclorofenil)-7-([(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	C	A	B
49	N-(3,4-diclorofenil)-7-([(3aR,6aS)-2-metilcotahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	C	A	B
50	N-(3,4-diclorofenil)-7-[(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	C	A	C
51	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	C	A	C

Tabla 3

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
52	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	A	C	C	C	A	B
53	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	B	C	A	B
54	1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-L-idoitol	B	C	C	C	A	C
55	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-D-xilo-hexitol	B		B	C	A	B
56	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	C	A	B
57	etilengicolacetal de dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-sorbosa 5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	C	A	B
58	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	C	A	C
59	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	C	A	C
60	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-(difluorometil)-L-idoitol	B	C	C	B	A	B
61	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	C	A	B
62	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	C	A	B
63	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	B	C	C	D	A	B
64	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-etil-L-idoitol	B	C	C	B	A	B
65	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-bromo-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	C	C	D	D	A	C
66	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-L-idoitol	C	C	D	D	A	C

Tabla 3

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
67	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-desoxi-D-xilo-hexitol	C	C	C	C	A	B
68	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-D-glucitol	C	C	C	C	A	C

Tabla 4

Entrada	Nomenclatura	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt1
1	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-{6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il}-D-idoitol	A	B	C	C
2	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
3	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
4	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
5	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	B	C	C
6	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol	A	C	C	C
7	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
8	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
9	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,3-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
10	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
11	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	B	C	C
12	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	B	C	C



ES 2 400 339 T3

Entrada	Nomenclatura	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt1
13	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	C	C	C
14	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	A	B	B	C
15	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	B	C	C
16	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-iditol	A	C	C	C
17	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-iditol	A	C	C	C
18	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-clorofenil)oxi]-3,5-difluorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	C	C	C
19	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	B	B	C
20	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	B	C	C
21	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-5-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	B	C	C
22	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	A	B	C	C
23	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-iditol	A	B	C	C
24	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(3,4,5-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-iditol	A	C	C	C
25	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	C	C	C
26	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	C	C	C
27	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	B	C	C
28	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol	A	C	C	C
29	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol	A	C	C	C
30	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(2-fluorofenil)amino]-6-	A	C	C	C

ES 2 400 339 T3

Entrada	Nomenclatura	CI <sub>50</sub> EGFR	CI <sub>50</sub> EphB4	CI <sub>50</sub> KDR	CI <sub>50</sub> Flt1
	(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol				
31	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
32	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol	A	C	C	C
33	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
34	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
35	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
36	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol	A	B	C	C
37	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
38	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
39	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
40	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol	A	C	C	C
41	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
42	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
43	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol	A	C	C	C
44	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
45	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
46	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C
47	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol	A	C	C	C

ES 2 400 339 T3

Entrada	Nomenclatura	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt1
48	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol	A	B	C	C
49	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol	A	C	C	C
50	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,5-dimetilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-itol	A	C	C	C
51	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol	A	C	C	C
52	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol	A	C	C	C
53	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol	A	C	C	C
54	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-itol	A	B	C	C

Tabla 5

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4
1	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	A
2	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A
3	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[3-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B
4	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	B
5	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A
6	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A
7	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	B
8	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	A
9	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-piperidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4
10	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B
11	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(fenilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	B
12	1,1-dimetiletilo 2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-carboxilato de	B
13	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	B
14	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A
15	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A
16	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1,4-oxazepan-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	A
17	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A
18	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-metilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A
19	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-metil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A
20	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
1	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1,3-tiazol-4-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	B	A	-
2	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[piridin-3-ilmetil]oxi]quinazolin-4-amina	-	B	B	B	-	-
3	7-[(ciclopropilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	B
4	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
5	7-(ciclopentiloxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-quinazolin-4-amina	B	B	C	-	A	-
6	metil-6-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]-alfa-D-glucopiranosido	A	B	B	-	A	B
7	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)oxi]quinazolin-4-amina	C	B	C	-	A	-
8	2-[3-({[4-(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	B	C	C	-	A	-
9	4-[3-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	B	B	B	-	A	-
10	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
11	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
12	5-[2-({[4-(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,3-tiazol-4-il]-2-hidroxibenzamida	C	C	C	-	A	-
13	7-[(2-ciclohexil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
14	7-[(ciclohexilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	C	-	A	-
15	7-[(ciclobutilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	C	-	A	-
16	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
17	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
18	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-morfolin-4-ilet)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
19	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-pirrolidin-1-iletil)-oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
20	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-piperidin-1-iletil)-oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
21	2-(2-{[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	A	B	B	-	A	B
22	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
23	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
24	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
25	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	-	C	-	-	A	C
26	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	-	C	C	-	A	-
27	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[3-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	C	C	-	A	-
28	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
29	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil]oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	B
30	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
31	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
32	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-[[fenilmetil]oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
33	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-etilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	B

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
34	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	A
35	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	B
36	4-[5-([4-[3,4-diclorofenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazino-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	C	C	C	-	A	-
37	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-(piperazin-1-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	B	A	A	-	A	A
38	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	A	A	-	A	A
39	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-(1-etilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	A
40	N-(3,4-diclorofenil)-7-([3-(4-etilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
41	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[4-(metiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
42	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	C	C	C	--	B	-
43	7-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	B	-
44	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
45	7-([5-(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	B	-
46	N-(3,4-diclorofenil)-7-([3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	B	-
47	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[2-(metiloxi)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
48	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[5-[4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
49	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
50	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	B	-
51	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
52	7-({[3,5-dibromofenil]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	B	-
53	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[2,6-difluorofenil]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	C	-	A	-
54	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[3-[(piridin-2-ilsulfonil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}oxi)-quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
55	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
56	7-({[4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	B	-
57	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]oxi}quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
58	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[5-(1-etilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
59	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[5-(1-etilpiperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
60	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
61	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-etil-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	B
62	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	-



Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
63	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{3-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
64	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
65	benzoato de [4-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-1,3-tiazol-2-il]metilo	C	C	C	-	A	-
66	[4-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-1,3-tiazol-2-il]metanol	B	C	B	-	A	-
67	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	A
68	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-[(4S)-1,3-tiazolidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
69	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-(piperidin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
70	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-(1-metilpiperidin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-
71	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-(piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
72	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-(1-metilpiperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	B
73	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{2-(1-etilpiperidin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-
74	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{2-(1-etilpiperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
75	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{3-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
76	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[{2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
77	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[5-etil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	A
78	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-propil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	A	A	-	B	B
79	7-[[4-(ciclopropilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi}-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
80	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[2-(metiloxi)etil]-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
81	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(1-metiletil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
82	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-piperazin-1-il-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
83	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-pirrolidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
84	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[5-(1-etilpirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
85	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
86	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
87	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(4-etilpiperazin-1-il)-1,2-tiazol-4-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-
88	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[1,4-dimetilpiperazin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	C	-	A	-
89	7-[[4-(ciclopentilmorfolin-2-il)metil]oxi}-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	A	A	-	A	-
90	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
91	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
92	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-[2-(metiloxi)etil]-morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
93	2-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]propanoato de etilo	B	B	B	-	A	-
94	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-hex-5-en-1-ilmorfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
95	2-({[2-2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]etil}oxi)etanol	B	B	B	-	A	-
96	3-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]propanoato de metilo	A	A	A	-	A	-
97	6-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]hexanonitrilo	A	B	A	-	A	B
98	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
99	4-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]butanonitrilo	A	A	A	-	A	A
100	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-[(4-fluorofenil)metil]-morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
101	5-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]pentanoato de metilo	B	B	B	-	A	-
102	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(oct-7-en-1-ilmorfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
103	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-propilmorfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
104	6-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]hexan-1-ol	A	B	A	-	A	-
105	7-({[4-(acetilmorfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
106	7-([4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
107	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-prop-2-in-ilmorfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
108	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-piridin-4-ilmorfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	-
109	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(piridin-2-ilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-
110	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-pent-2-in-1-ilmorfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
111	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	B
112	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-(1-metilpirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
113	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-([4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
114	7-([4-acetil-1-etilpiperazin-2-il]metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	C	-	A	-
115	N-[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]-7-([4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	C	-	B	-
116	N-(3-bromo-2-metilfenil)-7-([4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
117	7-([4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)-N-(3,4,5-triclorofenil)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	B
118	N-(3-cloro-2-metilfenil)-7-([4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	B	-	A	-
119	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-etanimidoil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)-quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
120	N-(4-bromo-2-fluorofenil)-7-([4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
121	N-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
122	N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-
123	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
124	N-(2,4-dibromofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
125	7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)-N-(2,3,4-triclorofenil)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	B
126	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[1-etil-4-metilpiperazin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	C	-	A	-
127	N'-ciano-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolino-4-carboximidamida	A	A	A	-	A	A
128	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
129	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
130	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(2-etilbutil)morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
131	7-[[4-(ciclohexilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
132	2-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]etanol	B	B	B	-	A	-
133	7-[[4-but-2-in-1-il]morfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
134	7-[[4-(ciclobutil)morfolin-2-il]metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	-
135	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
136	7-([4-(ciclohexiletíl)morfolín-2-il]metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
137	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-morfolín-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
138	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)7-([4-pent-4-en-1-il]morfolín-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	-
139	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-[(2R)-2-metilbutil]morfolín-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
140	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(4-fluorobutil)morfolín-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	-
141	3-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolín-4-il]butan-2-ona	B	B	B	-	A	-
142	1-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)-quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolín-4-il]butan-2-ona	B	B	B	-	A	-
143	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-pentilmorfolín-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
144	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-hexilmorfolín-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
145	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-heptilmorfolín-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
146	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-octilmorfolín-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	C	C	-	A	-
147	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(2-feniletíl)morfolín-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
148	7-([4-butilmorfolín-2-il]metil]oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	B
149	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-prop-2-en-1-morfolín-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
150	2-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]-1-feniletanona	B	B	B	-	A	-
151	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
152	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(3-metilbut-2-en-1-il)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
153	7-({[4-[(2E)-3-bromoprop-2-en-1-il]morfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
154	2-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]acetamida	A	B	B	-	A	A
155	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	-
156	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(3-metilbutil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
157	7-({[4-(ciclohexilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-(metiloxi)quinazolina	B	B	A	-	A	-
158	7-({[4-(ciclohexiletil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-(metiloxi)quinazolina	B	B	B	-	A	-
159	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(2-etilbutil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
160	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(metilsulfonyl)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	A
161	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(metilpiperidin-4-il)morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	-
162	N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[4-(metilmorfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
163	N'-ciano-2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,4-oxazepan-4-carboximidamida	A	B	B	-	A	A
164	N-(3-bromo-4-metilfenil)-7-({[4-(metilmorfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	B
165	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[1,4-dietilpiperazin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	C	-	A	-
166	4-({[4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-N'-cianopiperidin-1-carboxamida	B	B	A	-	A	-

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
167	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(metilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	A	A	B	-	A	A
168	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-([fenilmetil]sulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
169	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-([fluorofenil]sulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
170	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-(etilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	B	-	A	A
171	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(fenilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
172	7-([4-([3-cloropropil]sulfonyl)morfolin-2-il]metil)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	B
173	7-([4-(butilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
174	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-([4-metilfenil]sulfonyl)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	C	C	B	-	A	-
175	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-([3,5-dimetilisoxazol-4-il]carbonil)morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)-quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	A
176	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-([3-(metiloxi)fenil]acetil)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
177	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(2-metilpentanoil)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
178	7-([4-([4-butilfenil]carbonil)morfolin-2-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	C	C	C	-	A	-
179	7-([4-([4-clorofenil]acetil)morfolin-2-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
180	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(2-propilpentanoil)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
181	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(4-metilpentanoil)morfolin-2-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
182	N-(3,4-diclorofenil)-7-([4-([2,5-difluorofenil]carbonil)morfolin-2-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-



Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
183	7-({[4-(ciclopentilcarbonil)morfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	A
184	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(2-fenilbutanoil)morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
185	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-[(2,3,6-trifluorofenil)carbonil]morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
186	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(furan-3-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
187	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-propanoilmorfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	A
188	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(hexanoilmorfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
189	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(2-etilhexanoil)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
190	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(3-fenilpropanoil)morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
191	N-(3,4-diclorofenil)-7-({[4-(2,2-dimetilpropanoil)morfolin-2-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
192	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[4-(naftalen-1-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	-
193	7-({[4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]morfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	A
194	7-({[4-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]morfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
195	7-({[4-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil}oxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
196	N-(3,4-diclorofenil)-6-[(1-metiletil)oxi]-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
197	N-(3,4-diclorofenil)-6-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	-
198	N-(3,4-diclorofenil)-6-(etiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
199	N-(3,4-diclorofenil)-6-(etiloxi)-7-({[4-metilmorfolin-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
200	N-(4-bromo-2-metilfenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
201	N-(4-cloro-3-metilfenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
202	N'-ciano-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-N-metilmorfolin-4-carboximidamida	A	B	B	-	A	A
203	N-(4-bromo-3-clorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	B
204	N-(3,4-diclorofenil)-6-[[1-metiletil]oxi]-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
205	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-[[2-(metiloxi)etil]oxi]quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
206	N-(4-bromo-2-clorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
207	7-[[4-(4-acetil-1,4-oxazepan-2-il)metil]oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	A
208	N-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-6-ol	B	B	B	-	A	-
209	N-(3-bromo-4-clorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
210	ácido 3-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]-3-oxopropanoico	A	A	A	-	A	-
211	4-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]-4-oxobutanoato de metilo	B	B	B	-	A	-
212	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-3-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	C	-	A	-
213	N-(3-bromo-2-clorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	-
214	N'-ciano-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-N-[2-(metiloxi)etil]morfolin-4-carboximidamida	A	B	B	-	A	-
215	N'-ciano-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-N-etilmorfolin-4-carboximidamida	A	B	B	-	A	A
216	[(1E)-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il](piperidin-1-il)metiliden]cianamida	A	B	B	-	A	A

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
217	[(1E)-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]pirrolidin-1-il]metiliden]cianamida	A	A	B	-	A	A
218	[(1E)-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]metilpiperazin-1-il]metiliden]cianamida	A	B	A	-	A	-
219	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[6-etil-4,6-dimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	-
220	N-(4-bromo-3-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	B
221	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[6,6-dimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B		A	-	A	B
222	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,6,6-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	B		B	-	A	B
223	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(5,5-dimetilmorfolin-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	B
224	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(4,5,5-trimetilmorfolin-2-il)etil]oxi]quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	B
225	2-(2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil)-5,5-dimetilmorfolin-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	C	C	C	-	A	C
226	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	A
227	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	B
228	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	B	-	A	B
229	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(4,6,6-trimetilmorfolin-2-il)etil]oxi]quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	B
230	N-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	B
231	N-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	B
232	N-(4-bromo-3,5-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	B
233	N-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	C
234	N-(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	B	-	A	B

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
2235	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	B	A	-	A	B
236	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
237	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
238	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
239	N-(2,3-dicloro-4-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	B	A	-	A	C
240	6-([[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-3,3,4-trimetilmorfolin-2-ona	A	B	B	-	A	B
241	N-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	A	B	-	A	B
242	N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	B
243	N-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
244	N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
245	N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	A	A	-	A	A
246	N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina	A	A	B	-	A	B
247	(6S)-6-([[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-4-metilpiperazin-2-ona	B	B	B	-	A	B
248	(6S)-6-([[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-4-metilpiperazin-2-ona	B	B	B	-	A	B
249	(6S)-6-([[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-1,4-metilpiperazin-2-ona	B	B	B	-	A	C
250	(6S)-6-([[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)-1,4-metilpiperazin-2-ona	B	B	B	-	A	C
251	N-(4-bromo-3-clorofenil)-7-[[3 <sup>º</sup> S,4R,6'S,6 <sup>º</sup> R]-2,2-dimetiltetrahidroespiro[1,3-dioxolan-4,3'-furo[3,2-b]furan]-6'-il]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina	B	C	C	-	A	C

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
252	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-5-C-[(metiloxi)metil]-D-glucitol	B	C	C	-	A	B
253	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol	C	C	C	-	A	C
254	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-glucitol	B	C	C	-	A	B
255	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-S-metil-5-tio-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
256	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-morfolin-4-il-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
257	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
258	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-pirrolidin-1-il-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
259	2-O-acetil-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
260	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-idoitol	B	C	C	-	A	B
261	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(metilsulfonil)-L-idoitol	B	C	C	-	A	B
262	2-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
263	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dimetilamino)-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
264	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dietilamino)-L-idoitol	B	C	B	-	A	C
265	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-piperidin-1-il-L-idoitol	B	C	C	-	A	C
266	2-(acetilamino)-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-L-idoitol	B	C	C	-	A	C

Tabla 6

Entrada	Nombre	Cl <sub>50</sub> EphB4	Cl <sub>50</sub> EphA2	Cl <sub>50</sub> KDR	Cl <sub>50</sub> Flt-1	Cl <sub>50</sub> EGFR	Cl <sub>50</sub> ErbB2
267	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-5-C(trifluorometil)-D-glucitol	C	C	C	-	A	B
268	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-[(metilsulfonyl)amino-L-idoitol	B	C	C	-	A	B
269	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	C
270	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]quinazolin-4-amina	B	C	B	-	A	B
271	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-L-idoitol	B	C	C	-	A	B
272	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3S,4R)-4-(metiloxi)tetrahidrofuran-3-il]oxi]quinazolin-4-amina	B	C	C	-	A	B
273	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-(6-(metiloxi)-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]quinazolin-7-il)-L-idoitol	C	C	C	-	A	C
274	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-idoitol	C	C	C	-	A	C
275	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[[2,3-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-L-idoitol	C	C	C	-	A	C
276	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[[2,3-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-L-idoitol	C	C	C	-	A	C
277	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-C-(trifluorometil)-D-glucitol	B	C	C	-	A	B

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto seleccionado entre N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina o N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, opcionalmente en forma de una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina y/o N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, opcionalmente en forma de una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. El compuesto N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina y/o N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, opcionalmente en forma de una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 20 4. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma multiforme, cáncer pancreático, cáncer del sistema nervioso, cáncer de intestino grueso, mieloma múltiple, carcinoma broncogénico de células pequeñas no diferenciadas, cáncer gastrointestinal, cáncer esofágico, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de endometrio, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer uretral, y cáncer de próstata.
5. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.
6. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en donde el cáncer es cáncer gastrointestinal.
7. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en donde el cáncer es cáncer de próstata.
- 25 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 o un compuesto para su uso de la reivindicación 3, en una forma para su administración oral.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 o el compuesto para su uso de la reivindicación 3, en una forma para su administración intravenosa.
10. Una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1, y opcionalmente en forma de una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en la inhibición de EGFR.
- 30 11. Una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1, y opcionalmente en forma de una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en la inhibición de ErbB2.
12. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en terapia.