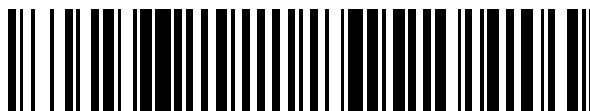


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 060**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 5/00	(2006.01)	
A61P 5/16	(2006.01)	
A61P 7/00	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 17/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2006 E 06811143 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1944298**

54 Título: **Derivado de quinazolina y producto farmacéutico**

30 Prioridad:

03.10.2005 JP 2005290416

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

26.04.2013

73 Titular/es:

**NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (100.0%)
14, KISSHOIN NISHINOSHOMONGUCHICHO,
MINAMI-KU
KYOTO-SHI, KYOTO 601-8550, JP**

72 Inventor/es:

**OKANO, MASAHIKO y
OYAMA, TATSUYA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 402 060 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

Derivado de quinazolina y producto farmacéutico.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de quinazolina que es útil como producto farmacéutico, particularmente a un agente antiprurítico, y a su sal farmacéuticamente aceptable que comprende cualquiera de ellos como ingrediente activo.

Técnica anterior

10 La comezón es una sensación, es decir, sensación prurítica, que tiene lugar en la capa superficial de la piel y la mucosa. La sensación prurítica es una sensación que sensibiliza un parásito o un irritante en la capa superficial de la piel y es para eliminar una sustancia invasiva o un irritante con una conducta de rascado. La comezón puede entenderse fácilmente como una sensación que causa un impulso de rascarse, pero su mecanismo aún no ha sido elucidado por completo.

15 Las enfermedades acompañadas por comezón se clasifican simplemente en dermatosis prurítica acompañada de lesión en la piel (por ejemplo dermatitis atópica, urticaria, psoriasis, xerodermia y tiña) y prurito cutáneo no acompañado de lesión en la piel, pero que causa comezón debido a diálisis renal y enfermedades viscerales (por ejemplo diabetes, enfermedades de la sangre, lesión hepática colestática (cirrosis hepática biliar primaria) y nefropatías), hipertiroidismo, esclerosis múltiple o similares. Además, como enfermedades acompañadas por comezón intensa, pueden ejemplificarse enfermedades de la cornea y la conjuntiva, tales como conjuntivitis alérgica. En poco tiempo, cualquiera de estas enfermedades ha aumentado rápidamente hasta constituir un gran problema en vista de la calidad de vida. La mayoría de las enfermedades que provocan comezón son comunes en el sentido que se genera un círculo vicioso por el rascado de la piel. Se conoce la histamina como una sustancia típica que causa comezón e induce la comezón en el caso en que se añade externamente y es liberada internamente de los mastocitos.

25 Un antihistamínico, un antialérgico, una preparación externa de esteroides y similares se usan para el tratamiento de dermatosis prurítica. No obstante, no existe ningún fármaco que sea satisfactorio para el tratamiento de la comezón debida a dermatosis prurítica. A su vez, se ha descrito recientemente que otros factores distintos de la histamina contribuyen a la comezón debida a dermatitis atópica. De hecho, también en muchos casos clínicos, un agente antihistamínico o antialérgico no ejerce un efecto destacado sobre la comezón debida a la dermatitis atópica. En el tratamiento del prurito cutáneo, se prescribe un antihistamínico o una preparación externa de esteroides en algunos casos.

30 No obstante, no se observa prácticamente ningún efecto y, por lo tanto, no existe una terapia eficaz en la actualidad. Como se describió anteriormente, no existe un fármaco satisfactorio para enfermedades acompañadas por comezón ni un medicamento que suprima eficazmente la comezón, independientemente de que las causas de la enfermedad hayan sido ansiosamente deseadas desde un punto de vista clínico.

35 Con el fin de resolver este problema, como compuesto útil para un agente antiprurítico, se han descrito un derivado de quinazolina (véase, por ejemplo, el documento de patente 1), un inhibidor de óxido nítrico sintasa neuronal (véase, por ejemplo, el documento de patente 2), un agonista del receptor de cannabinoides (véase, por ejemplo, el documento de patente 3), un inhibidor del receptor de glutamato (véase, por ejemplo, el documento de patente 4), un derivado de piperidina (véase, por ejemplo, el documento de patente 5), un derivado de prostaglandina (véase, por ejemplo, el documento de patente 6) y similares. Entre éstos, el derivado de quinazolina descrito en el documento de patente 1 suprime fuertemente la conducta de rascado que ocurre espontáneamente en un modelo de ratón con ruptura de la capa córnea y es útil como fármaco para suprimirlo eficazmente más allá de la enfermedad que lo causa.

45 La piel de enfermedades pruríticas, especialmente de dermatitis atópica o similar acompañada por lesión en la piel, desarrolla ruptura de la capa córnea o hipersensibilidad de los nervios sensoriales en comparación con la piel normal, y se reconoce que la piel queda sensible a la estimulación. Cuando se aplica una preparación externa a dichas enfermedades pruríticas, se requiere que la preparación externa tenga una irritación de la piel extremadamente baja. El documento WO03/0911124 describe derivados de quinazolina útiles como medicamentos, particularmente agentes anti-pruríticos y composiciones farmacéuticas que los comprenden como ingredientes activos. No obstante, cuando el derivado de quinazolina descrito en el documento de patente 1 (WO 03/091224), que tiene un grupo guanidino en la cadena lateral en la posición 4 de la cadena principal de quinazolina, se usa como preparación externa para un paciente con dermatitis atópica, existe la posibilidad de causar irritación a la piel.

Documento de patente 1: WO 03/091224

Documento de patente 2: JP-A-2002-138052

55 Documento de patente 3: JP-A-2003-201250

Documento de patente 4: JP-A-2004-107209

Documento de patente 5: JP-A-2005-047909

Documento de patente 6: JP-A-2005-139194

Documento no de patente 1: J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 2512

5 Documento no de patente 2: J. Am. Chem. Soc, 1942, 64, 1827

Documento no de patente 3: J. Org. Chem., 1942, 432

Documento no de patente 4: J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 2000, 1435

Documento no de patente 5: J. Med. Chem., 1997, 40, 2363

Descripción de la invención

10 Problemas a resolver mediante la invención

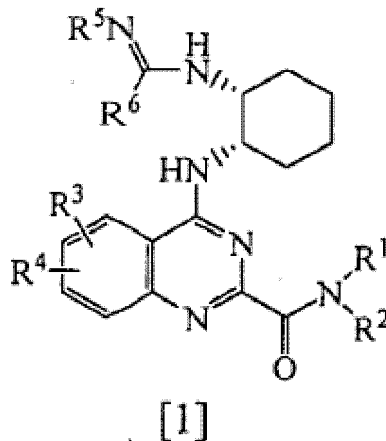
Un objeto de la presente invención es principalmente proveer un nuevo derivado de quinazolina con menos irritación a la piel y una excelente acción de fuerte supresión de la conducta de rascado, y proveer un agente antiprurítico que comprende el derivado de quinazolina como un ingrediente activo.

Medios para resolver los problemas

15 Los presentes inventores realizaron estudios intensivos y, en consecuencia, hallaron que el siguiente derivado de quinazolina, que es un compuesto nuevo, y su sal farmacéuticamente aceptable, pueden lograr el objeto anteriormente mencionado, y por lo tanto, se ha completado la presente invención.

La presente invención se refiere a un derivado de quinazolina representado por la siguiente fórmula general [1] o su sal farmacéuticamente aceptable (en lo sucesivo el "compuesto inventivo").

20 [Fórmula química 2]



R¹ representa un hidrógeno o alquilo.

25 R² representa hidrógeno, alcoxi, tetrahidropiraniilo, fenilo, cicloalquilo, (cicloalquil) alquilo o alquilo. El alcoxi, tetrahidropiraniilo, fenilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo y alquilo pueden estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en (1) alcoxi, (2) halógeno, (3) alcoxialquilo, (4) hidroxilo, (5) alquiltio, (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (7) un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 a 7 miembros que puede estar sustituido con acilo y que contiene uno a tres átomos de nitrógeno, y (8) fenilo que puede estar sustituido con halógeno o alcoxi.

30 R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo, alcoxi o halógeno.

R⁵ se combina con R⁶ para representar alquileno, o representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo, fenilo o alcoxi. El alquileno puede estar sustituido con hidroxilo u oxo, y puede estar condensado con un anillo benceno. El alquilo, fenilo y alcoxi

representado por R⁵ puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquiltio y halógeno.

R⁶ representa (1) alquilo, (2) cicloalquilo, (3) fenilo, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o (5) -N (R⁶¹) (R⁶²). El alquilo, cicloalquilo, fenilo y el grupo heterocíclico aromático pueden estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en (1) alcoxi, (2) hidroxilo, (3) fenilo, (4) piridilo, (5) furilo, (6) halógeno y (7) N,N-dialquilamino. R⁶¹ se combina con R⁶² para representar -O-(CH₂)_n, o representa hidrógeno o alquilo. R⁶² representa hidrógeno o alcoxi que pueden estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquiltio y halógeno. Aquí, n representa un entre de 3 a 5,

10 Con la excepción de un compuesto en el que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es -NH₂.

Un compuesto preferido en la presente invención puede incluir los siguientes derivados de quinazolina (1) a (29) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

(1) 4-(((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

15 (2) N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(3) 4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(4) 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

20 (5) 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(6) 4-(((1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(7) N-(2-etoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(8) 4-(((1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

25 (9) 4-(((1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(10) 4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(11) 4-(((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(12) 4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

30 (13) 4-(((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-(2-etoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(14) N-(2-etoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidol)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(15) 4-(((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(16) 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

35 (17) 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(18) 4-(((1S,2R)-2-[[amino(hidroxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(19) 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(ciclopropilmetil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(20) 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

40 (21) 4-(((1S,2R)-2-[[imino(metoxi(metil)amino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(13) 4-(((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-(2-etoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(14) N-(2-etoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidol)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- (15) 4-[[[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (16) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (17) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- 5 (18) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(hidroxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (19) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(ciclopropilmetil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (20) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- 10 (21) 4-[[[(1S,2R)-2-[[imino[metoxi(metil)amino]metil]amino]ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (22) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- 15 (23) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(hidroxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (24) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-etoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (25) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(etoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (26) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino[(2-metoxietoxi)imino]metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- 20 (27) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino[(2-fluoroetoxi)imino]metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- (28) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino[[2-(metiltio)etoxi]imino]metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida
- 25 (29) 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Además, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el compuesto inventivo como un ingrediente activo, por ejemplo, una composición farmacéutica para suprimir la comezón, que comprende el compuesto inventivo como ingrediente activo.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle.

- 30 Los ejemplos del "alquilo" pueden incluir un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos pueden incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Se prefiere el alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono y se prefiere más el alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

- 35 Los ejemplos del resto alquilo del "alcoxi", "(cicloalquil)alquilo", "alcoxialquilo", "alquiltio" y "N,N-dialquilamino" pueden incluir el mismo alquilo que aquellos anteriormente descritos.

Los ejemplos del "tetrahidropiraniolo" pueden incluir 2-tetrahidropiraniolo, 3-tetrahidropiraniolo y 4-tetrahidropiraniolo.

- 40 Los ejemplos del "cicloalquilo" pueden incluir alquilo cíclico que tiene 3 a 10 átomos de carbono que es monocíclico a tricíclico, y sus ejemplos específicos pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecanoilo, adamantilo (1-adamantilo, 2-adamantilo y similares), 2-biciclo[3,1,1]heptilo y 2-biciclo [2,2,1] heptilo. Se prefiere el alquilo cíclico que tiene 4 a 9 átomos de carbono, y se prefiere más el alquilo cíclico que tiene 5 a 8 átomos de carbono.

Los ejemplos del resto cicloalquilo del "(cicloalquil)alquilo" pueden incluir el mismo cicloalquilo que aquellos descritos anteriormente.

Los ejemplos del "halógeno" pueden incluir flúor, cloro, bromo y yodo.

- 45 Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" pueden incluir un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un

átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y sus ejemplos específicos pueden incluir piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), pirazinilo (2-pirazinilo y similares), piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirrolilo (2-pirrolilo y similares), furilo (2-furilo, 3-furilo), tienilo (2-tienilo, 3-tienilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares),- pirazolilo (3-pirazolilo, 5-pirazolilo y similares), oxazolilo (4-oxazolilo, 5-oxazolilo y similares), tiazolilo (1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo y similares), isoxazolilo (isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo y similares) y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

Los ejemplos del "acilo" pueden incluir acilo que tiene 1 a 11 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos pueden incluir formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico alifático saturado" pueden incluir un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 a 7 miembros que contiene uno a tres átomos de nitrógeno, y sus ejemplos específicos pueden incluir pirrolidinilo (1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), piperazinilo (1-piperazinilo, 2-piperazinilo), homopiperazinilo (1-homopiperazinilo, 2-homopiperazinilo, 3-homopiperazinilo, 6-homopiperazinilo), morfolinilo (2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo) y tiomorfolinilo (2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo).

Los ejemplos del "piridilo" pueden incluir 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

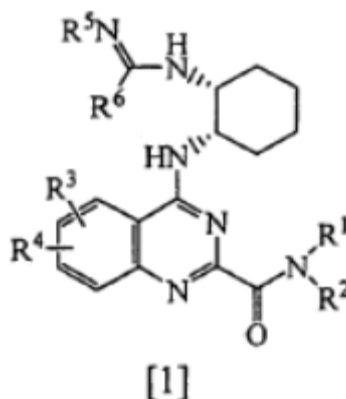
Los ejemplos del "furilo" pueden incluir 2-furilo y 3-furilo.

Los ejemplos del "alquileo" pueden incluir alquileo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos pueden incluir metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Entre éstos, se prefiere el alquileo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, y se prefiere más el alquileo que tiene 3 a 5 átomos de carbono.

Los ejemplos de la "comezón" pueden incluir comezón que acompaña dermatitis atópica, urticaria, psoriasis, xerodermia, tiña, vitiligo, prurito cutáneo local causado por excreción o secreción de insectos, prurigo nodular, diálisis renal, diabetes, enfermedades de la sangre, lesión hepática colestática (cirrosis hepática biliar primaria), hepatopatías, nefropatías, enfermedades endocrinas y trastornos metabólicos, malignidad visceral, hipertiroidismo, enfermedades autoinmunitarias, esclerosis múltiple, enfermedades neurológicas, psiconeurosis, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, queratoconjuntivitis atópica o uso excesivo de artículos de sabor y fármacos.

Modo óptimo de llevar a cabo la invención

[Fórmula química 3]

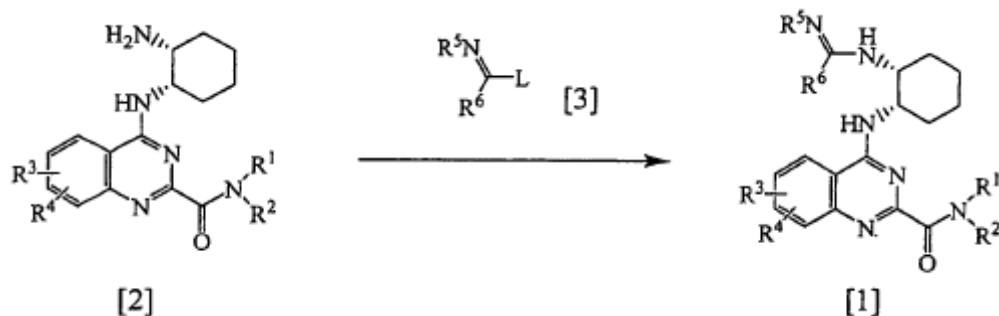


El compuesto inventivo [1] puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, el siguiente método a partir de un compuesto conocido o de un intermedio que puede sintetizarse fácilmente. En la producción del compuesto inventivo [1], en el caso en que una materia prima tenga un sustituyente que tenga influencia sobre una reacción, en general la reacción se lleva a cabo después que la materia prima ha sido protegida con un grupo protector adecuado, a través de un método conocido de antemano. Se entenderá fácilmente que el grupo protector se separa por un método conocido después de la reacción.

Método de producción 1

El compuesto inventivo [1] puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, la siguiente etapa de reacción.

[Fórmula química 4]



[En las fórmulas, R¹ a R⁶ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. L representa un grupo saliente (por ejemplo, alcoxi, halógeno, pirazol-1-ilo o metilitio).]

- 5 El compuesto inventivo [1] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto [2] con un equivalente hasta una cantidad en exceso del compuesto [3] en un disolvente, por ejemplo, un disolvente a base de alcohol tal como metanol o etanol, un disolvente a base de hidrocarburo tal como benceno o tolueno, un disolvente a base de éter tal como dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente a base de halógeno tal como cloroformo o 1,2-dicloroetano, dimetilformamida o similar en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina a temperatura de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado durante varias horas hasta varios días. Se prefiere que la reacción se lleve a cabo en presencia de trietilamina, usando etoxi como el grupo saliente L del compuesto [3] y etanol como el disolvente a 80°C durante 1 a 48 horas.

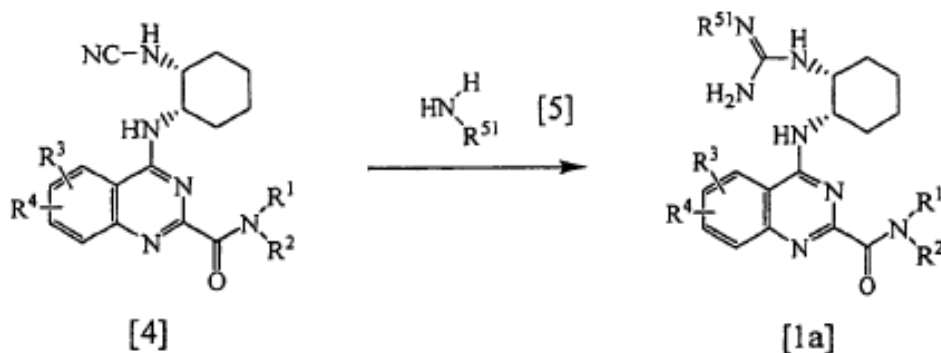
El compuesto [2], que es un compuesto en bruto, puede producirse por un método conocido (véase, por ejemplo, el documento de patente 1).

- 15 El compuesto [3], que es un compuesto en bruto, se comercializa, pero puede también producirse por un método conocido (véase, por ejemplo, los documentos no de patente 1 y 2).

Método de producción 2

El compuesto inventivo [1a] en el que R⁵ es alcoxi, R⁶ es -N(R⁶¹)(R⁶²) y R⁶¹ y R⁶² son ambos hidrógeno puede también producirse de acuerdo con la siguiente etapa de reacción.

- 20 [Fórmula química 5]

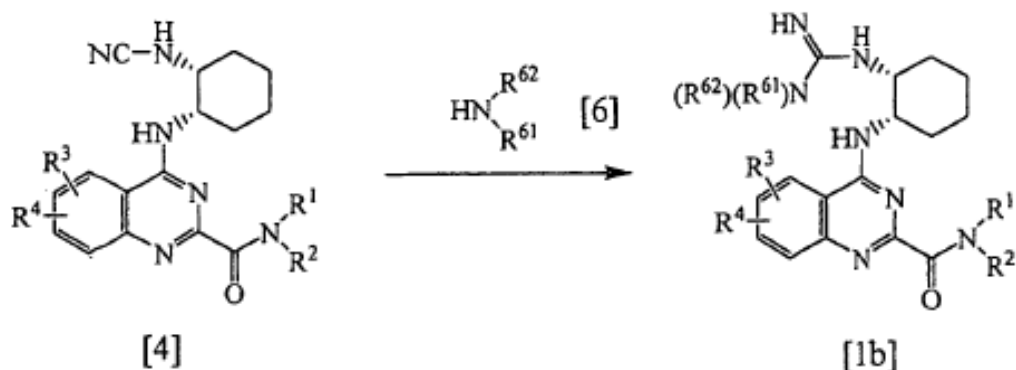


[En las fórmulas, R¹ a R⁴ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente. R⁵¹ representa alcoxi que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquilitio y halógeno].

Método de producción 3

- 25 El compuesto inventivo [1b] en el que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es -N(R⁶¹)(R⁶²) puede también producirse de acuerdo con la siguiente etapa de reacción.

[Fórmula química 6]

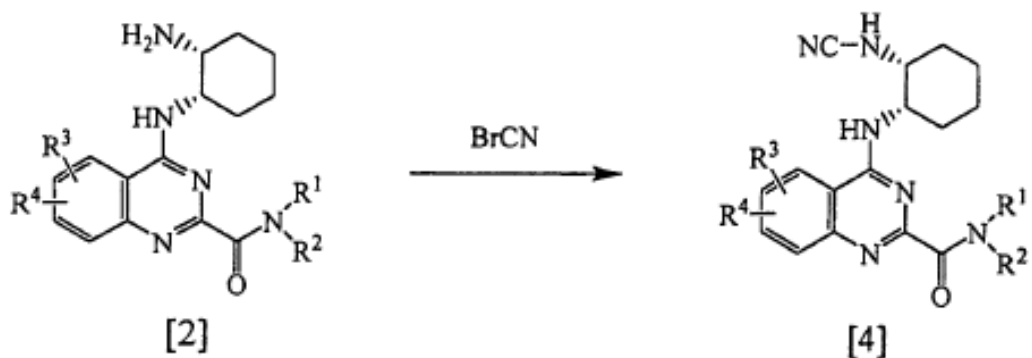


[En las fórmulas, R¹ a R⁴, R⁶¹ y R⁶² tienen los mismos significados que se definieron anteriormente].

- 5 El compuesto inventivo [1a] o [1b] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto [4] con un equivalente hasta una cantidad en exceso de un compuesto [5] o [6] en un disolvente, por ejemplo, un disolvente a base de alcohol tal como metanol o etanol, un disolvente a base de hidrocarburo tal como benceno o tolueno, un disolvente a base de éter tal como dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente a base de halógeno tal como cloroformo de 1,2-dicloroetano, dimetilformamida o similar en presencia o ausencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o de una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina a una temperatura de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado durante varias horas hasta varios días. Se prefiere que la reacción se lleve a cabo en presencia de carbonato sódico, usando etanol o dioxano como el disolvente a 50°C hasta 80°C durante 1 hora hasta 24 horas.
- 10

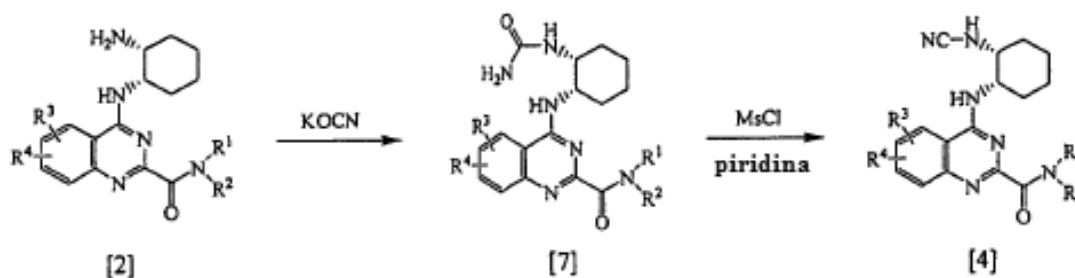
El compuesto [4], que es un compuesto en bruto, puede producirse de acuerdo con la siguiente etapa de reacción.

[Fórmula química 7]



- 15 [En las fórmulas, R¹ a R⁴ tienen los mismos significados que se definieron anteriormente].
- El compuesto [4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [2] con un equivalente hasta una cantidad en exceso de BrCN en un disolvente, por ejemplo, un disolvente a base de hidrocarburo tal como benceno o tolueno, un disolvente a base de éter tal como dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente a base de halógeno tal como cloroformo o 1,2-dicloroetano, dimetilformamida o similar, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina a una temperatura de -78°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado durante varios minutos hasta varios días. Se prefiere que la reacción se lleve a cabo en presencia de trietilamina, usando tetrahidrofurano como el disolvente a -50°C hasta 0°C durante 10 minutos hasta 1 hora.
- 20
- 25 Además, el compuesto [4], que es un compuesto en bruto, puede también producirse de acuerdo con la siguiente etapa de reacción.

[Fórmula química 8]



Un compuesto [7] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [2] con un equivalente hasta una cantidad en exceso de cianato de potasio en un disolvente, por ejemplo, agua, un disolvente a base de alcohol tal como metanol o etanol, o similar en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidróxido sódico o hidróxido de potasio a una temperatura de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado durante varias horas hasta varios días. Se prefiere que la reacción se lleve a cabo en presencia de trietilamina, usando etanol anhidro como el disolvente a 50°C hasta 100°C durante 1 hora hasta 5 horas. El compuesto [4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [7] con cloruro de metanosulfonilo en piridina a -10°C hasta 50°C durante 30 minutos hasta 5 horas.

Los compuestos [5] y [6], que son compuestos en bruto, se comercializan, pero también pueden producirse por un método conocido (véanse, por ejemplo, los documentos no de patente 3 a 5).

El derivado de quinazolina de acuerdo con la presente invención puede usarse como producto farmacéutico en la forma de una base libre propiamente dicha, o puede usarse formulándolo en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable por un método conocido. Los ejemplos de dichas sales incluyen aquellas con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, éstos con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico y ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido metanosulfónico y similares.

Por ejemplo, una sal de hidrocloreto del derivado de quinazolina de acuerdo con la presente invención puede obtenerse disolviendo el derivado de quinazolina de acuerdo con la presente invención en un disolvente adecuado y añadiendo allí una disolución de alcohol, una disolución de acetato de etilo o una disolución en éter de cloruro de hidrógeno, seguida de concentración hasta sequedad.

Entre los compuestos inventivos [1], algunos compuestos pueden tener un carbono asimétrico, y todos los isómeros ópticos y sus mezclas pueden también incluirse en la presente invención. Dicho isómero óptico puede producirse, por ejemplo, comenzando por un racemato obtenido como se describió anteriormente, utilizando su capacidad básica y usando un ácido activo (ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido 10-alcanforsulfónico o similares) a través de un método conocido para resolución óptica, o usando un compuesto ópticamente activo previamente preparado como material de partida. Además de esto, también puede producirse por resolución óptica o síntesis asimétrica, usando una columna quiral.

Además, en los compuestos inventivos [1], también existen aquellos compuestos que pueden existir en la forma de cis, en la forma de trans, en la forma de Z o en la forma de E, y cada isómero y sus mezclas también se incluyen en la presente invención.

Cuando el compuesto inventivo se administra como un producto farmacéutico, el compuesto inventivo se administra a mamíferos, incluidos seres humanos, tal cual está o en un vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como una composición farmacéutica que comprende el compuesto inventivo en una cantidad de 0,001% a 99,5%, preferiblemente 0,1% a 90%.

Como el vehículo, se pueden usar uno o más tipos de agentes auxiliares para una formulación tal como diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, cargas y otros agentes auxiliares para una formulación de fármaco. Se prefiere que una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administre en una forma de dosificación unitaria. La administración de la composición farmacéutica puede llevarse a cabo por administración intra-tejido, administración oral, administración intravenosa, administración local (administración transdérmica, instilación o similar) o administración transdérmica. Puede entenderse fácilmente que se emplea una forma de dosificación adecuada para cualquiera de estas rutas de administración. Por ejemplo, se prefiere la administración oral o administración local (administración transdérmica o instilación).

Si bien se prefiere que la dosis como un agente antiprurítico se ajuste dependiendo del paciente, tal como la edad, el peso corporal, la naturaleza y el grado de la enfermedad, como también la ruta de administración, una dosis diaria como ingrediente activo del compuesto inventivo en un adulto usualmente estará en el intervalo de 0,1 mg a 5 g por

adulto, preferiblemente de 1 mg a 500 mg por adulto en el caso de administración oral. En el caso de administración transdérmica, estará en el intervalo de 0,001% a 5%, preferiblemente de 0,01% a 0,1%. En el caso de instilación, estará en el intervalo de 0,0001% a 0,5%, preferiblemente de 0,001% a 0,01%. En algunos casos, una dosis inferior puede ser suficiente o puede requerirse una dosis superior. Por lo general, la dosis se administra una vez al día o varias veces al día dividida en porciones, o puede administrarse por vía intravenosa y continuamente durante un periodo de 1 a 24 horas por día.

5 La administración oral puede lograrse en una unidad de dosificación sólida o líquida tal como un polvo a granel, un polvo, un comprimido, una preparación recubierta con azúcar, una cápsula, un gránulo, una suspensión, un líquido, un jarabe, una gota, un comprimido sublingual, un supositorio u otras formas de dosificación. Un polvo a granel se produce pulverizando un ingrediente activo en un tamaño adecuado. Un polvo se produce pulverizando un ingrediente activo en un tamaño adecuado seguido de mezclado con un vehículo farmacéutico tal como un carbohidrato comestible, incluyendo almidón o manitol, que ha sido pulverizado en un modo similar en un tamaño adecuado. Si es necesario, puede mezclarse allí un saporífero, un conservante, un agente dispersante, un colorante, una fragancia u otro aditivo.

10 Una cápsula se produce llenando un polvo a granel o un polvo previamente pulverizado en una forma de polvo como se describió anteriormente o un gránulo obtenido como se describe en la sección de un comprimido, por ejemplo, en la envuelta de una cápsula tal como una cápsula de gelatina. Es también posible realizar dicha operación de llenado después de mezclar un lubricante, un agente de fluidización tal como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido con el material en forma de polvo. Si se añade un desintegrante o un agente de solubilización tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, carboxi almidón de sodio, carbonato cálcico o carbonato sódico, la eficacia del producto farmacéutico tomado como una cápsula puede potenciarse.

15 El polvo finamente pulverizado del compuesto inventivo puede suspenderse o dispersarse en aceite vegetal, polietilenglicol, glicerina o un tensioactivo, y luego encapsularse en una lámina de gelatina, preparándose así como una cápsula blanda. Un comprimido se produce formulando una mezcla de polvo, convirtiéndola en un gránulo o una cápsula, añadiendo allí un desintegrante o un lubricante y luego comprimiéndolo en un comprimido. La mezcla de polvo se obtiene mezclando un material apropiadamente pulverizado con un diluyente o una base anteriormente descritos, y si es necesario, un aglutinante (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico o similares), un retardante de disolución (por ejemplo, parafina, cera, aceite de ricino hidrogenado o similar), un promotor de reabsorción (por ejemplo, una sal cuaternaria) o un adsorbente (por ejemplo, bentonita, caolina, bifosfato de calcio o similares) pueden también mezclarse entre sí. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndose con un aglutinante tal como jarabe, adhesivo de almidón, goma arábiga, una disolución de celulosa o una disolución de material polimérico, y luego pasándose forzosamente por un tamiz. En lugar de granular el polvo como se describió anteriormente, el polvo puede someterse primero a una máquina formadora de comprimidos para obtener una cápsula incompletamente formada que luego se pulveriza para obtener un gránulo. Se puede evitar que el gránulo así obtenido se adhiera a otro gránulo, añadiendo un lubricante tal como ácido esteárico, un estearato, talco o aceite mineral, o similar. La mezcla así lubricada luego se comprime en un comprimido. El comprimido plano así obtenido puede recubrirse con película o con azúcar.

20 A su vez, el compuesto inventivo puede también comprimirse directamente en un comprimido después de mezclarse con un vehículo inerte fluidizado sin someterse al proceso de granulación o precompresión anteriormente descrito. También puede emplearse una película protectora transparente o semi-transparente hecha de una película selladora de laca, una película hecha de un azúcar o un material polimérico y una película pegajosa hecha de cera.

25 Otras formas de dosificación oral tales como una disolución, un jarabe y un elixir pueden también formularse en una forma de dosificación unitaria de modo tal que una determinada cantidad de la preparación contenga una determinada cantidad del compuesto inventivo. Un jarabe se produce disolviendo el compuesto inventivo en una disolución acuosa saborizada adecuada, mientras que un elixir se produce usando un vehículo alcohólico no tóxico. Una suspensión se formula dispersando el compuesto inventivo en un vehículo no tóxico. Un agente solubilizante, un agente emulsionante (por ejemplo, alcohol isoestearílico etoxilado o un éster sorbitol de polioxietileno), un conservante, un agente que imparte sabor (por ejemplo, aceite de menta o sacarina), o cualquier otro aditivo también puede añadirse en caso de ser necesario.

30 Una formulación de dosis unitaria para administración oral puede formularse como una microcápsula, si es necesario. Dicha formulación puede recubrirse o embeberse en un polímero, una cera o similar para lograr una acción prolongada o una liberación sostenida.

35 La administración rectal puede llevarse a cabo usando un supositorio obtenido mezclando el compuesto inventivo con un sólido soluble en agua o insoluble en agua que tenga un bajo punto de fusión, tal como polietilenglicol, manteca de cacao, un éster superior (por ejemplo, miristil palmitato) y sus mezclas.

La administración intra-tejido puede llevarse a cabo utilizando una forma de dosificación unitaria líquida, por ejemplo en la forma de una disolución o suspensión como una formulación de inyección subcutánea, intramuscular,

intravesical o intravenosa. Cualquiera de estas formulaciones puede producirse suspendiendo o disolviendo una determinada cantidad del compuesto inventivo en un vehículo líquido no tóxico adecuado para el propósito de la inyección, tal como un vehículo acuoso u oleoso seguido de esterilización de la suspensión o disolución resultante. Alternativamente, puede disponerse una determinada cantidad del compuesto inventivo en un vial, que luego se esteriliza junto con su contenido y se sella. Un vial auxiliar y un vehículo pueden proveerse en combinación con un ingrediente activo en polvo o liofilizado para el propósito de disolverse o mezclarse justo antes de la administración. Puede añadirse una sal o disolución salina no tóxica para el propósito de hacer que la disolución de inyección sea isotónica. También es posible utilizar un estabilizador, un conservante, un emulsionante o similar en la combinación.

La administración transdérmica puede llevarse a cabo en una unidad de dosificación sólida o líquida tal como un aerosol, un líquido, una suspensión, una emulsión, una preparación de adhesivo, un ungüento, un cataplasma, un linimento, una loción u otra forma de dosificación.

Un ungüento se produce, por ejemplo, mezclando y amasando una determinada cantidad del compuesto inventivo con una base sólida farmacéuticamente aceptable adecuada para un ungüento, por ejemplo, una base soluble en agua o una base soluble en lípido descrita en la farmacopea japonesa. También es posible usar un aditivo tal como un estabilizador, un conservante, un emulsionante o un agente de suspensión.

La instilación puede lograrse en una forma de dosificación unitaria líquida, por ejemplo, en la forma de una disolución o suspensión. Cualquiera de estas formulaciones puede producirse suspendiendo o disolviendo una determinada cantidad del compuesto inventivo en un vehículo líquido no tóxico adecuado para instilación, tal como un vehículo acuoso u oleoso seguido de esterilización de la suspensión o disolución resultante. Alternativamente, una cierta cantidad del compuesto inventivo puede disponerse en un vial, que luego se esteriliza junto con su contenido y se sella. Un vial auxiliar y un vehículo pueden proveerse junto con un ingrediente activo en polvo o liofilizado para el propósito de disolver o mezclar justo antes de la administración. Se puede añadir una sal o disolución salina farmacéuticamente aceptable para el propósito de hacer que la gota ocular sea isotónica. También es posible utilizar un estabilizador, un conservante, un agente emulsionante o similar en combinación.

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de ensayo y Ejemplos de preparación. No obstante, la invención no se limita a éstos.

Ejemplo de referencia 1

4-[[{(1S,2R)-2-aminociclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Etapa 1: {(1R,2S)-2-[(2-[(2-metoxietil) amino]carbonil]-6-metilquinazolin-4-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

A una suspensión de 15,0 g de 4-[[{(1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil) amino]ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxilato de etilo en 15 ml de metanol, se le añadieron 7,89 g de 2-metoxietilamina, y la mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. Después de enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente se añadieron allí 45 ml de éter diisopropílico, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. El cristal depositado se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico a presión reducida, mediante lo cual se obtuvieron 12,2 g de un compuesto deseado en forma de un polvo blanco.

Etapa 2: 4-[[{(1S,2R)-2-aminociclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

A una suspensión de 2,24 g de {(1R,2S)-2-[(2-[(2-metoxietil)amino]carbonil]-6-metilquinazolin-4-il)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo en 10 ml de acetato de etilo, se le añadieron 10 ml de disolución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la disolución de reacción se le añadieron 20 ml de éter dietílico, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la sustancia depositada se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida. El polvo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Fuji Silysia NH (cloroformo: metanol = 20: 1), mediante lo cual se obtuvieron 1,61 g de un compuesto deseado en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 1

dihidrocloruro de 4-[[{(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Etapa 1: 4-[[{(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

A una disolución de 450 mg de 4-[[{(1S,2R)-2-aminociclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazol en-2-carboxamida y 467 mg de hidrocloreto de etilacetimidato en 10 ml de etanol, se le añadieron 764 mg de trietilamina, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de concentrar la disolución de reacción, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 20: 1), mediante lo cual se obtuvieron 391 mg de un compuesto deseado en forma de un polvo amarillo pálido.

Etapa 2: hidrocloreto de 4-[[[(1S,2R)-2-(etanimidamino)ciclohexil] amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 5 A una disolución de 391 mg de 4-[[[(1S, 2R)-2-(etanimidamino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida en 5 ml de acetato de etilo, se le añadieron 3 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego, a la disolución de reacción se le añadieron 10 ml de éter dietílico, y la sustancia depositada se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvieron 405 mg de un compuesto deseado en forma de un polvo blanco.

Valor del análisis elemental (como $C_{21}H_{30}N_6O_2 / 2 HCl / 2,5 H_2O$)

Calculado (%) C: 48,84 H: 7,22 N: 16,27

- 10 Encontrado (%) C: 48,69 H: 6,83 N: 16,04

Ión positivo FAB-MS m/z: 399 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +110,79$ (c = 0,500 metanol)

Del mismo modo que en el Ejemplo 1, se produjeron los siguientes compuestos 2 a 207.

Ejemplo 2

- 15 dihidrocloreto de 6-cloro-N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-[[2-(2-furil)etanimidamino]amino]ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{28}H_{35}N_6O_2Cl / 2HCl / 1,3 H_2O$)

Calculado (%) C: 54,29 H: 6,44 N: 13,57

Encontrado (%) C: 54,22 H: 6,37 N: 13,55

- 20 Ión positivo FAB-MS m/z: 523 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +108,73$ (c = 0,504 metanol)

Aspecto: polvo rojo pálido

Ejemplo 3

- 25 trihidrocloreto de 6-cloro-N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-[[2-(piridin-2-iletanimidamino]amino]ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{29}H_{36}N_7OCl / 3 HCl / 3,1 H_2O$)

Calculado (%) C: 49,81 H: 6,52 N: 14,02

Encontrado (%) C: 49,81 H: 6,46 N: 13,80

Ión positivo FAB-MS m/z: 534 [M+H]⁺

- 30 Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +58,40$ (c = 0,565 metanol)

Aspecto: polvo pardo pálido

Ejemplo 4

dihidrocloreto de 4-[[[(1S,2R)-2-(n-butanimidamino)ciclohexil]amino]-6-cloro-N-cicloheptilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{26}H_{37}N_6OCl / 2 HCl / 1,8 H_2O$)

- 35 Calculado (%) C: 52,89 H: 7,27 N: 14,23

Encontrado (%) C: 52,90 H: 7,22 N: 13,98

Ión positivo FAB-MS m/z: 485 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +93,61$ (c = 0,517 metanol)

Aspecto: polvo blanco.

Ejemplo 5

dihidrocloruro de N-(2-etilbutil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₂ / 2 HCl / 0,9 H₂O)

5 Calculado (%) C: 55,22 H: 7,75 N: 15,46

Encontrado (%) C: 55,21 H: 7,62 N: 15,44

Ión positivo FAB-MS m/z: 387 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +96,52 (c = 0,518 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 6

dihidrocloruro de N-(2-etilbutil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₄₀N₆O₂ / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 56,17 H: 7,90 N: 15,12

15 Encontrado (%) C: 56,22 H: 7,84 N: 14,96

Ión positivo FAB-MS m/z: 4,69 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +94,93 (c = 0,533 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 7

20 dihidrocloruro de N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₄₀N₆O₃ / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 54,60 H: 7,68 N: 14,69

Encontrado (%) C: 54,63 H: 7,59 N: 14,59

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 485 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +84,57 (c = 0,525 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 8

30 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +98,12 (c = 0,534 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 9

35 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[[2-(2-furil)etanimidoil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 477 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +89,57 (c = 0,547 metanol)

Aspecto: polvo rojo-pardo

Ejemplo 10

dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₂ / 2 HCl / 0,9 H₂O)

5 Calculado (%) C: 55,22 H: 7,75 N: 15,46

Encontrado (%) C: 55,28 H: 7,52 N: 15,15

Ión positivo FAB-MS m/z: 455 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +87,07 (c = 0,526 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 11

trihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[3-(dimetilamino)propanimidoil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₄₁N₇O / 3 HCl / 1,8 H₂O)

Calculado (%) C: 51,24 H: 7,87 N: 16,09

15 Encontrado (%) C: 51,48 H: 7,49 N: 15,68

Ión positivo FAB-MS m/z: 468 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +57,14 (c = 0,469 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 12

20 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 453 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +116,73 (c = 0,514 metanol)

Aspecto: polvo blanco amarronado

25 Ejemplo 13

dihidrocloruro de N-(trans-4-metoxiciclohexil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino] ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / 1,8 H₂O)

Calculado (%) C: 53,11 H: 7,47 N: 14,29

30 Encontrado (%) C: 53,24 H: 7,41 N: 13,92

Ión positivo FAB-MS m/z: 483 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +105,05 (c = 0,495 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 14

35 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino] ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 445 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +63,03 (c = 0,514 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 15

dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-etoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 455 [M+H]⁺

5 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +92,51$ (c = 0,521 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 16

dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-etoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-fluoroquinazolin-2-carboxamida

10 Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₅N₆O₂F / 2 HCl / 0,9 H₂O)

Calculado (%) C: 52,63 H: 7,14 N: 15,34

Encontrado (%) C: 52,76 H: 7,15 N: 15,25

Ión positivo FAB-MS m/z: 459 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +55,25$ (c = 0,514 metanol)

15 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 17

dihidrocloruro de N-(2-etilbutil)-6-fluoro-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₅N₆O₂F / 2 HCl / H₂O)

20 Calculado (%) C: 52,46 H: 7,15 N: 15,29

Encontrado (%) C: 52,65 H: 7,10 N: 15,21

Ión positivo FAB-MS m/z: 459 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +59,34$ (c = 0,492 metanol)

Aspecto: polvo blanco

25 Ejemplo 18

dihidrocloruro de 6-fluoro-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 475 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +54,82$ (c = 0,518 metanol)

30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 19

dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₄₀N₆O₂ / 2 HCl / 0,9 H₂O)

35 Calculado (%) C: 55,99 H: 7,92 N: 15,07

Encontrado (%) C: 55,94 H: 7,81 N: 15,07

Ión positivo FAB-MS m/z: 469 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +5,49$ (c = 0,510 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 20

dihidrocloruro de 6-fluoro-N-isobutil-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino) quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₁N₆O₂F / 2 HCl / 1,1 H₂O)

5 Calculado (%) C: 50,50 H: 6,78 N: 16,06

Encontrado (%) C: 50,48 H: 6,69 N: 16,03

Ión positivo FAB-MS m/z: 431 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +66,42 (c = 0,557 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 21

dihidrocloruro de N-[(1-hidroxíciclohexil)metil]-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino] ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / 2,1 H₂O)

Calculado (%) C: 52,63 H: 7,51 N: 14,16

15 Encontrado (%) C: 52,57 H: 7,12 N: 14,15

Ión positivo FAB-MS m/z: 483 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +98,10 (c = 0,581 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 22

20 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-[2-metoxi-1-(metoximetil)-1-metiletil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₄ / 2 HCl / 1,8 H₂O)

Calculado (%) C: 50,73 H: 7,42 N: 14,20

Encontrado (%) C: 50,84 H: 7,17 N: 14,46

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 487 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +99,62 (c = 0,532 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 23

30 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +99,99 (c = 0,542 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 24

35 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 3 H₂O)

Calculado (%) C: 49,91 H: 7,65 N: 15,18

Encontrado (%) C: 49,94 H: 7,49 N: 15,09

Ión positivo FAB-MS m/z: 427 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +94,18$ (c = 0,516 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 25

- 5 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / 3,4 H₂O)

Calculado (%) C: 48,33 H: 7,52 N: 15,37

Encontrado (%) C: 48,27 H: 7,22 N: 15,26

- 10 Ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +92,24$ (c = 0,529 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 26

- 15 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₆N₆O₂ / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 52,63 H: 7,60 N: 14,73

Encontrado (%) C: 52,45 H: 7,41 N: 14,83

Ión positivo FAB-MS m/z: 453 [M+H]⁺

- 20 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +84,35$ (c = 0,569 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 27

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidoil)amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 25 Valor del análisis elemental (como C₂₆H₄₀N₆O₃ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 54,26 H: 7,71 N: 14,60

Encontrado (%) C: 54,38 H: 7,46 N: 14,24

Ión positivo FAB-MS m/z: 485 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +5,61$ (c = 0,534 metanol)

- 30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 28

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₃ / 2 HCl / 2,1 H₂O)

- 35 Calculado (%) C: 49,93 H: 7,32 N: 15,19

Encontrado (%) C: 49,95 H: 7,19 N: 14,96

Ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +106,37$ (c = 0,549 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 29

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[3-(dimetilamino)propanimidol]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

5 Ión positivo FAB-MS m/z: 484 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +61,43$ (c = 0,599 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 30

10 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 53,47 H: 7,54 N: 14,97

Encontrado (%) C: 53,52 H: 7,24 N: 14,92

Ión positivo FAB-MS m/z: 471 [M+H]⁺

15 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +9,52$ (c = 0,588 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 31

dihidrocloruro de N-(2-metoxi-2-metilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

20 Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / 3,3 H₂O)

Calculado (%) C: 49,80 H: 7,79 N: 13,94

Encontrado (%) C: 49,48 H: 7,37 N: 13,75

Ión positivo FAB-MS m/z: 471 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +97,21$ (c = 0,574 metanol)

25 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 32

dihidrocloruro de N-(2-metoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O₃ / 2 HCl / 2,3 H₂O)

30 Calculado (%) C: 50,49 H: 7,52 N: 14,72

Encontrado (%) C: 50,59 H: 7,23 N: 14,78

Ión positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +21,54$ (c = 0,557 metanol)

Aspecto: polvo blanco

35 Ejemplo 33

dihidrocloruro de N-isobutil-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidol)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₂ / 2 HCl / 2,3 H₂O)

Calculado (%) C: 52,77 H: 7,90 N: 14,77

Encontrado (%) C: 52,74 H: 7,53 N: 14,79

Ión positivo FAB-MS m/z: 455 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +5,92$, (c = 0,540 metanol)

Aspecto: polvo blanco

5 Ejemplo 34

dihidrocloruro de N-(2-metoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +113,09$ (c = 0,527 metanol)

10 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 35

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

15 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +107,53$ (c = 0,571 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 36

dihidrocloruro de N-etil-4-(((1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

20 Ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +1,22,6$ (c = 0,545 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 37

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

25 Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₀N₆O₂ / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 54,95 H: 6,46 N: 15,38,

Encontrado (%) C: 55,26 H: 6,11 N: 15,31

Ión positivo FAB-MS m/z: 447 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +28,47$ (c = 0,576 metanol)

30 Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 38

dihidrocloruro de N-n-butil-4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆O / 2 HCl / 1,2 H₂O)

Calculado (%) C: 53,81 H: 7,47 N: 17,11

35 Encontrado (%) C: 53,80 H: 7,31 N: 17,22

Ión positivo FAB-MS m/z: 397 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +96,42$ (c = 0,728 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 39

dihidrocloruro de N-n-butil-6-metil-4-(((1S,2R)-2-[(2-metilpropanimidoil)amino]ciclohexil} amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O / 2 HCl / 0,8 H₂O)

5 Calculado (%) C: 56,31 H: 7,80 N: 16,42

Encontrado (%) C: 55,99 H: 7,37 N: 16,54

Ión positivo FAB-MS m/z: 425 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +1,20 (c = 0,662 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 40

dihidrocloruro de N-n-butil-4-(((1S,2R)-2-[(ciclohexil(imino)metil]amino)ciclohexil)amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₄₀N₆O / 2 HCl / 1,2 H₂O)

Calculado (%) C: 57,99 H: 8,00 N: 15,03

15 Encontrado (%) C: 58,02 H: 7,72 N: 15,14

Ión positivo FAB-MS m/z: 465 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +1,50 (c = 0,665 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 41

20 dihidrocloruro de N-(4-metoxifenil)-6-metil-4-(((1S,2R)-2-[(2-feniletanimidoil)amino]ciclohexil} amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₃₁H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 61,04 H: 6,21 N: 13,78

Encontrado (%) C: 61,07 H: 6,00 N: 13,89

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 523 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +79,81 (c = 0,649 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 42

30 dihidrocloruro de N-n-butil-6-metil-4-(((1S,2R)-2-[[N-feniletanimidoil]amino]ciclohexil)amino] quinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 473 [M+H]⁺

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 43

35 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-4-(((1S,2R)-2-[[N-metiletanimidoil]amino] ciclohexil)amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 56,31 H: 7,80 N: 16,42

Encontrado (%) C: 56,44 H: 7,75 N: 16,21

Ión positivo FAB-MS-m/z: 425, [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +81,03$ (c = 0,501 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 44

5 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 427 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +102,72$ (c = 0,514 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 45

10 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 441 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +58,24$ (c = 0,546 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

15 Ejemplo 46

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 483 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +82,74$ (c = 0,539 metanol)

20 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 47

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-fluoro-N-(trans-4-metoxiciclohexil)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{24}H_{33}FN_6O_2 / 2 HCl / 2 H_2O$)

25 Calculado (%) C: 50,97 H: 6,95 N: 14,86

Encontrado (%) C: 51,07 H: 6,79 N: 15,07

Ión positivo FAB-MS m/z: 457 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +48,29$ (c = 0,468 metanol)

Aspecto: polvo blanco

30 Ejemplo 48

dihidrocloruro de 6-fluoro-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{25}H_{35}FN_6O_3 / 2 HCl / 1,7 H_2O$)

Calculado (%) C: 50,88 H: 6,90 N: 14,24

35 Encontrado (%) C: 50,97 H: 6,59 N: 14,20

Ión positivo FAB-MS m/z: 487 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +69,09$ (c = 0,605 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 49

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-metil-N-[2-(metiltio)etil]quinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 415 [M+H]⁺

5 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +90,97$ (c = 0,565 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 50

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-[2-(metiltio)etil]quinazolin-2-carboxamida

10 Ión positivo FAB-MS m/z: 445 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +105,81$ (c = 0,550 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 51

15 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-N-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 51,59 H: 7,53 N: 15,69

Encontrado (%) C: 51,53 H: 7,23 N: 15,63

ión positivo FAB-MS m/z: 427 [M+H]⁺

20 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +90,94$ (c = 0,530 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 52

dihidrocloruro de N-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino] ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

25 Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O₃ / 2 HCl / 1,8 H₂O)

Calculado (%) C: 51,30 H: 7,46 N: 14,96

Encontrado (%) C: 51,38 H: 7,18 N: 15,16

ión positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +107,93$ (c = 0,580 metanol)

30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 53

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metoxiquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / 2,8 H₂O)

Calculado (%) C: 49,31 H: 7,45 N: 15,68

35 Encontrado (%) C: 49,27 H: 7,10 N: 15,33

ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +123,21$ (c = 0,560 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 54

dihidrocloruro de N-isobutil-6-metoxi-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil) amino)quinazolin-2-carboxamida

lón positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

- 5 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +130,87$ (c = 0,570 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 55

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxi-1,1-dimetil)etil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 10 Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O₃ / 2 HCl / 2,4 H₂O)

Calculado (%) C: 50,33 H: 7,53 N: 14,67

Encontrado (%) C: 50,25 H: 7,30 N: 14,74

lón positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +91,69$ (c = 0,530 metanol)

- 15 Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 56

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-metil-[3-(metiltio)propil] quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆OS / 2 HCl / 2,2 H₂O)

- 20 Calculado (%) C: 48,83 H: 7,15 N: 15,53

Encontrado (%) C: 48,77 H: 6,76 N: 15,23

lón positivo FAB-MS m/z: 429 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +81,55$ (c = 0,645 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

- 25 Ejemplo 57

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-2-carboxamida

lón positivo FAB-MS m/z: 453 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +109,54$ (c = 0,555 metanol)

- 30 Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 58

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

lón positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

- 35 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +108,07$ (c = 0,570 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 59

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₃ / 2 HCl / 3,4 H₂O)

Calculado (%) C: 47,90 H: 7,48 N: 14,57

Encontrado (%) C: 48,24 H: 7,34 N: 14,22

Ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

- 5 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +89,92$ (c = 0,685 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 60

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 10 Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +27,49$ (c = 0,560 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 61

- 15 dihidrocloruro de N-(2-etoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₃ / 2 HCl / 3,4 H₂O)

Calculado (%) C: 47,90 H: 7,48 N: 14,57

Encontrado (%) C: 48,07 H: 7,13 N: 14,21

Ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

- 20 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +94,54$ (c = 0,605 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 62

dihidrocloruro de 4-[(1S,2R)-2-(n-butanimidoilamino)ciclohexil]amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 25 Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O₂ / 2 HCl / 3,4 H₂O)

Calculado (%) C: 50,15 H: 7,86 N: 14,62

Encontrado (%) C: 50,17 H: 7,48 N: 14,60

Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +97,57$ (c = 0,660 metanol)

- 30 Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 63

dihidrocloruro de N-(3-metoxipropil)-6-metil-4-(((1S,2R)-2-[(2-metilpropanimidoil)amino] ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

- 35 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +61,8,8$ (c = 0,585 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 64

dihidrocloruro de 4-(((1R,2S)-2-[(3-hidroxiopropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -113,42$ (c = 0,760 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 65

- 5 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 427 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +13,23$ (c = 0,665 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

- 10 Ejemplo 66

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +21,65$ (c = 0,665 metanol)

- 15 Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 67

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₃ / 2 HCl / H₂O)

- 20 Calculado (%) C: 51,78 H: 7,18 N: 15,75

Encontrado (%) C: 51,79 H: 6,86 N: 15,83

ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +4,44$ (c = 0,495 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 25 Ejemplo 68

dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₃ClN₆O / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 50,93 H: 6,95 N: 14,85

Encontrado (%) C: 50,58 H: 6,86 N: 14,48

- 30 Ión positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +99,35$ (c = 0,465 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 69

- 35 dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[N-hidroxietanimidoil]amino]ciclohexil)amino) quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₃N₆O₂Cl / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 50,31 H: 6,68 N: 14,67

Encontrado (%) C: 50,71 H: 6,85 N: 14,49

ión positivo FAB-MS m/z: 473 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +3,99$ (c = 0,501 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 70

- 5 dihidrocloruro de N-isobutil-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 2,5 H₂O)

Calculado (%) C: 50,73 H: 7,59 N: 15,43

Encontrado (%) C: 50,81 H: 7,54 N: 15,59

- 10 Ión positivo FAB-MS m/z: 427 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +106,99$ (c = 0,529 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 71

dihidrocloruro de 6-cloro-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

- 15 Valor del análisis elemental (como C₁₈H₂₃N₆O₂Cl / 2 HCl / 3 H₂O)

Calculado (%) C: 41,75 H: 6,03 N: 16,23

Encontrado (%) C: 41,85 H: 5,84 N: 16,22

Ión positivo FAB-MS m/z: 391 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +154,05$ (c = 0,518 metanol)

- 20 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 72

dihidrocloruro de 6-cloro-N-metoxi-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₁₉H₂₅N₆O₃Cl / 2 HCl / 2,5 H₂O)

- 25 Calculado (%) C: 42,35 H: 5,99 N: 15,60

Encontrado (%) C: 42,46 H: 6,41 N: 15,36

Ión positivo FAB-MS m/z: 421 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +21,20$ (c = 0,547 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 30 Ejemplo 73

dihidrocloruro de N-n-butyl-6-cloro-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₁N₆O₂Cl / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 48,31 H: 6,63 N: 15,37

- 35 Encontrado (%) C: 48,56 H: 6,49 N: 15,41

Ión positivo FAB-MS m/z: 447 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +111,52$ (c = 0,538 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 74

dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O / 2 HCl / 1,6 H₂O)

5 Calculado (%) C: 53,92 H: 7,71 N: 16,40

Encontrado (%) C: 54,31 H: 7,55 N: 15,98

Ión positivo FAB-MS m/z: 411 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +88,65 (c = 0,467 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 75

dihidrocloruro de 4-((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆O / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 54,61 H: 7,42 N: 17,37

Encontrado (%) C: 54,85 H: 7,39 N: 17,00

15 Ión positivo FAB-MS m/z: 397 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +91,96 (c = 0,523 metanol)

Aspecto: polvo pardo pálido

Ejemplo 76

20 dihidrocloruro de 4-((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil) quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₀H₂₅N₆OF₃ / 2 HCl / 0,5 H₂O)

Calculado (%) C: 47,63 H: 5,60 N: 16,66

Encontrado (%) C: 47,76 H: 5,74 N: 16,56

Ión positivo FAB-MS m/z: 423 [M+H]⁺

25 Rotación específica [α]²⁰_D = +96,59 (c = 0,528 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 77

dihidrocloruro de N-(ciclopentilmetil)-4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

30 Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₆N₆O₂ / 2 HCl / 0,7 H₂O)

Calculado (%) C: 55,61 H: 7,39 N: 15,56

Encontrado (%) C: 55,72 H: 7,17 N: 15,58

Ión positivo FAB-MS m/z: 453 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +101,58 (c = 0,443 metanol)

35 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 78

dihidrocloruro de N-(ciclopentil)-4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₆O₃ / 2 HCl / 0,7 H₂O)

Calculado (%) C: 55,00 H: 7,19 N: 16,04

Encontrado (%) C: 55,14 H: 7,22 N: 15,78

Ión positivo FAB-MS m/z: 439 [M+H]⁺

5 Rotación específica [α]²⁰_D = +110,19 (c = 0,559 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 79

dihidrocloruro de N-(1,1-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

10 Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +96,57 (c = 0,4 97 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 80

15 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-(2-etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-fluoroquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₁N₆OF / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 52,65 H: 6,95 N: 16,75

Encontrado (%) C: 52,85 H: 7,13 N: 16,53

Ión positivo FAB-MS m/z: 415 [M+H]⁺

20 Rotación específica [α]²⁰_D = +47,88 (c = 0,497 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 81

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(2-etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-6-fluoro-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)quinazolin-2-carboxamida

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 445 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +43,24 (c = 0,481 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 82

30 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-N-(2-isopropoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 1,6 H₂O)

Calculado (%) C: 52,29 H: 7,48 N: 15,91

Encontrado (%) C: 52,07 H: 7,36 N: 15,89

Ión positivo FAB-MS m/z: 427 [M+H]⁺

35 Rotación específica [α]²⁰_D = +92,65 (c = 0,4 90 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 83

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[N-hidroxietanimidoil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 52,48 H: 7,21 N: 16,69

Encontrado (%) C: 52,71 H: 7,31 N: 16,64

Ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

- 5 Rotación específica [α]²⁰_D = +3,23 (c = 0,556 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 84

dihidrocloruro de N-(2-isopropoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidoil)amino] ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 10 Valor del análisis elemental (como C₂₆H₄₀N₆O₃ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 54,26 H: 7,71 N: 14,60

Encontrado (%) C: 54,48 H: 7,61 N: 14,71

Ión positivo FAB-MS m/z: 485 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +10,88 (c = 0,551 metanol)

- 15 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 85

dihidrocloruro de N-(2-isopropoxietil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O₃ / 2 HCl / 1,5 H₂O)

- 20 Calculado (%) C: 53,00 H: 7,34 N: 15,45

Encontrado (%) C: 53,05 H: 7,50 N: 15,37

Ión positivo FAB-MS m/z: 457 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +119,91 (c = 0,487 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 25 Ejemplo 86

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)amino)-N-(3-isopropoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O₂ / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 53,33 H: 7,65 N: 15,55

- 30 Encontrado (%) C: 53,46 H: 7,49 N: 15,50

Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +91,49 (c = 0,529 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 87

- 35 dihidrocloruro de N-(3-isopropoxipropil)-4-(((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 51,81 H: 7,65 N: 14,50

Encontrado (%) C: 51,47 H: 7,30 N: 14,65

Ión positivo FAB-MS m/z: 471 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +100,40$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

5 Ejemplo 88

dihidrocloruro de 4-((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-metoxi-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 371 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +116,79$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 89

dihidrocloruro de N-metoxi-4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 401, [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +105,19$ (c = 0,500 metanol)

15 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 90

dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil) amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental - (como C₂₅H₃₅N₆O₂Cl / 2 HCl / 1,4 H₂O)

20 Calculado (%) C: 51,31 H: 6,86 N : 14,36

Encontrado (%) C: 51,30 H: 6,71 N : 14,20

Ión positivo FAB-MS m/z: 487 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +107,38$ (c = 0,501 metanol)

Aspecto: polvo blanco

25 Ejemplo 91

dihidrocloruro de 4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 429 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +114,85$ (c = 0,505 metanol)

30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 92

dihidrocloruro de 4-((1S,2R)-2-(etanimidolamino)ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

35 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +96,40$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 93

dihidrocloruro de 4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₃ / 2 HCl / 2,5 H₂O)

Calculado (%) C: 49,29 H: 7,37 N: 14,99

Encontrado (%) C: 49,15 H: 7,37 N: 14,93

Ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

5 Rotación específica [α]²⁰_D = +107,57 (c = 0,515 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 94

dihidrocloruro de 4-[[{(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-etoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / 2,6 H₂O)

10 Calculado (%) C: 49,64 H: 7,42 N: 15,79

Encontrado (%) C: 49,27 H: 7,03 N: 15,60

Ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +105,74 (c = 0,505 metanol)

Aspecto: polvo blanco

15 Ejemplo 95

dihidrocloruro de N-(2-etoxietil)-4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₄N₆O₃ / 2 HCl / 1,3 H₂O)

Calculado (%) C: 51,26 H: 7,22 N: 15,59

20 Encontrado (%) C: 51,20 H: 7,06 N: 15,55

Ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +101,38 (c = 0,505 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 96

25 dihidrocloruro de 4-[[{(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil) -6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₆N₆O₂ / 2 HCl / 1,9 H₂O)

Calculado (%) C: 52,63 H: 7,69 N: 15,34

Encontrado (%) C: 52,46 H: 7,39 N: 14,98

30 Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +83,07 (c = 0,520 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 97

35 dihidrocloruro de N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-((1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino] ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / 2,5 H₂O)

Calculado (%) C: 51,02 H: 7,71 N: 14,28

Encontrado (%) C: 50,84 H: 7,32 N: 14,18

ión positivo FAB-MS m/z: 471 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +95,68$ (c = 0,510 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 98

5 dihidrocloruro de 4-[[{(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino}-N-(2-furilmetil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₂₈N₆O₂ / 2 HCl / 3 H₂O)

Calculado (%) C: 50,46 H: 6,63 N: 15,35

Encontrado (%) C: 50,61 H: 6,24 N: 15,36

ión positivo FAB-MS m/z: 421 [M+H]⁺

10 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +100,00$ (c = 0,510 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 99

dihidrocloruro de 4-[[{(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino}-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

15 Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 3,6 H₂O)

Calculado (%) C: 50,02 H: 7,55 N: 14,58

Encontrado (%) C: 50,35 H: 7,22 N: 14,21

ión positivo FAB-MS m/z: 439 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +70,58$ (c = 0,510 metanol)

20 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 100

dihidrocloruro de N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-[[{(1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino] ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 469 [M+H]⁺

25 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +103,59$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 101

dihidrocloruro de 4-[[{(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino}-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 383 [M+H]⁺

30 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +107,32$ (c = 0,505 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 102

dihidrocloruro de N-isopropil-4-[[{(1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

35 Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 50,67 H: 7,34 N: 16,12

Encontrado (%) C: 50,94 H: 7,15 N: 16,38

ión positivo FAB-MS m/z: 413 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +127,05$ (c = 0,510 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 103

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-fluoroetil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

5 Valor del análisis elemental (como $C_{20}H_{27}N_6OF / 2 HCl / 2,5 H_2O$)

Calculado (%) C: 47,62 H: 6,79 N: 16,66

Encontrado (%) C: 47,59 H: 6,56 N: 16,44

Ión positivo FAB-MS m/z: 387 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +114,79$ (c = 0,500 metanol)

10 Aspecto: polvo pardo pálido

Ejemplo 104

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{24}H_{34}N_6O_2 / 2 HCl / 1,1 H_2O$)

15 Calculado (%) C: 54,26 H: 7,25 N: 15,82

Encontrado (%) C: 54,27 H: 7,57 N: 15,58

Ión positivo FAB-MS m/z: 439, $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +83,61$ (c = 0,476 metanol)

Aspecto: polvo blanco

20 Ejemplo 105

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 425 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +79,21$ (c = 0,510 metanol)

25 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 106

dihidrocloruro de N-(ciclopropilmetil)-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{24}H_{32}N_6O / 2 HCl / 1,4 H_2O$)

30 Calculado (%) C: 55,57 H: 7,15 N: 16,20

Encontrado (%) C: 55,53 H: 7,00 N: 16,13

Ión positivo FAB-MS m/z: 421 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +90,67$ (c = 0,536 metanol)

Aspecto: polvo blanco

35 Ejemplo 107

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-etilbutil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{26}H_{38}N_6O / 2 HCl / 0,9 H_2O$)

Calculado (%) C: 57,86 H: 7,81 N: 15,57

Encontrado (%) C: 57,81 H: 7,90 N: 15,34

Ión positivo FAB-MS m/z: 451 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +81,48$ (c = 0,540 metanol)

5 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 108

dihidrocloruro de N-(ciclohexilmetil)-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₈N₆O / 2 HCl / 1,4 H₂O)

10 Calculado (%) C: 57,83 H: 7,69 N: 14,99

Encontrado (%) C: 58,09 H: 7,74 N: 14,70

Ión positivo FAB-MS m/z: 463 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +78,36$ (c = 0,513 metanol)

Ejemplo 109

15 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2,2-dimetilpropil)6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₆N₆O / 2 HCl / 1,8 H₂O) .

Calculado (%) C: 55,41 H: 7,74 N: 15,51

Encontrado (%) C: 55,41 H: 7,78 N: 15,51

20 Ión positivo FAB-MS m/z: 437 [M+H]⁺.

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +75,72$ (c = 0,486 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 110

25 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-[(1R,2R)-2-metoxiciclohexil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₈N₆O₂ / 2 HCl / 2,1 H₂O)

Calculado (%) C: 55,02 H: 7,56 N: 14,26

Encontrado (%) C: 55,08 H: 7,48 N: 14,23

Ión positivo FAB-MS m/z: 479 [M+H]⁺

30 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +61,50$ (c = 0,517 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 111

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-etil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

35 Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₀N₆O / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 50,32 H: 7,37 N: 16,00

Encontrado (%) C: 50,40 H: 7,14 N: 15,65

Ión positivo FAB-MS m/z: 395 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +95,73$ (c = 0,539 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 112

5 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-[1-(metoximetil)ciclohexil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{28}H_{40}N_6O_2 / 2 HCl / 1,7 H_2O$)

Calculado (%) C: 56,41 H: 7,68 N: 14,10

Encontrado (%) C: 56,45 H: 7,65 N: 13,84

Ión positivo FAB-MS m/z: 493 $[M+H]^+$

10 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +57,51$ (c = 0,532 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 113

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-etilbutil)-6-metoxiquinazolin-2-carboxamida

15 Valor del análisis elemental (como $C_{26}H_{38}N_6O_2 / 2 HCl / 1,6 H_2O$)

Calculado (%) C: 54,94 H: 7,66 N: 14,79

Encontrado (%) C: 55,02 H: 7,30 N: 14,58

Ión positivo FAB-MS m/z: 467 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +114,98$ (c = 0,534 metanol)

20 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 114

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-[(1R)-1-(metoximetil)-2-metilpropil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{26}H_{38}N_6O_2 / 2 HCl / 2,3 H_2O$)

25 Calculado (%) C: 53,75 H: 7,74 N: 14,47

Encontrado (%) C: 53,65 H: 7,48 N: 14,52

Ión positivo FAB-MS m/z: 467 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +75,61$ (c = 0,529 metanol)

Aspecto: polvo blanco

30 Ejemplo 115

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-etilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{25}H_{36}N_6O / 2 HCl / 1,2 H_2O$)

Calculado (%) C: 56,53 H: 7,67 N: 15,82

35 Encontrado (%) C: 56,55 H: 7,62 N: 15,55

Ión positivo FAB-MS m/z: 437 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +91,09$ (c = 0,494 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 116

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2,2-dimetilpropil)-6-fluoroquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₃N₆OF / 2 HCl / H₂O)

5 Calculado (%) C: 54,24 H: 7,02 N: 15,81

Encontrado (%) C: 54,47 H: 6,71 N: 15,56

Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +41,26 (c = 0,504 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 117

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-fluoro-N-isobutilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₁N₆OF / 2 HCl / 1,3 H₂O)

Calculado (%) C: 52,83 H: 6,86 N: 16,07

15 Encontrado (%) C: 52,88 H: 6,76 N: 15,74

Ión positivo FAB-MS m/z: 427 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = + 48,82 (c = 0,512 metanol)

Ejemplo 118

20 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-fluoro-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₅N₆O₂F / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 53,48 H: 7,00 N: 14,97

Encontrado (%) C: 53,59 H: 6,98 N: 14,69

Ión positivo FAB-MS m/z: 471 [M+H]⁺

25 Rotación específica [α]²⁰_D = +3-3,88 (c = 0,543 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 119

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-[2-metoxi-l-(metoximetil)-1-metiletil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

30 Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / 1,9 H₂O)

Calculado (%) C: 52,95 H: 7,49 N: 14,25

Encontrado (%) C: 52,91 H: 7,36 N: 14,02

Ión positivo FAB-MS m/z: 483 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +69,64 (c = 0,560 metanol)

35 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 120

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / 2,7 H₂O)

Calculado (%) C: 54,58 H: 6,68 N: 14,14

Encontrado (%) C: 54,47, H: 7,02 N: 14,25

Ión positivo FAB-MS m/z: 473 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +34,84$ (c = 0,683 metanol)

5 Aspecto: polvo amarillo

Ejemplo 121

dihidrocloruro de N-n-butil-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₆O / 2 HCl / 2 H₂O)

10 Calculado (%) C: 54,23 H: 7,59 N: 15,81

Encontrado (%) C: 54,36 H: 7,36 N: 15,62

Ión positivo FAB-MS m/z: 423 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +86,93$ (c = 0,773 metanol)

Aspecto: polvo blanco

15 Ejemplo 122

dihidrocloruro de N-n-butil-6-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilamino)ciclohexil] amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₆N₆O / 2 HCl / 0,9 H₂O)

Calculado (%) C: 57,12 H: 7,63 N: 15,99

20 Encontrado (%) C: 57,25 H: 7,64 N: 15,79

Ión positivo FAB-MS m/z: 437 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +100,57$ (c = 0,696 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 123

25 dihidrocloruro de N-n-butil-6-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-ilamino)ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₈N₆O / 2 HCl / 1,6 H₂O)

Calculado (%) C: 56,54 H: 7,88 N: 15,21

Encontrado (%) C: 56,53 H: 7,60 N: 15,28

30 Ión positivo FAB-MS m/z: 451 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +85,02$ (c = 0,741 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 124

35 dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil] amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₅ClN₆O / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 52,75 H: 6,98 N: 14,20

Encontrado (%) C: 52,97 H: 6,86 N: 14,37

ión positivo FAB-MS m/z: 4 83 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +67,28$ (c = 0,535 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 125

- 5 dihidrocloruro de N-n-butil-6-cloro-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil] amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₁ClN₆O / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 51,84 H: 6,61 N: 15,74

Encontrado (%) C: 51,82 H: 6,74 N: 15,71

- 10 Ión positivo FAB-MS m/z: 443 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +88,64$ (c = 0,546 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 126

- 15 dihidrocloruro de N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₈N₆O / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 57,64 H: 7,70 N: 14,94

Encontrado (%) C: 57,52 H: 7,78 N: 14,90

ión positivo FAB-MS m/z: 4 63 [M+H]⁺

- 20 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +67,56$ (c = 0,447 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 127

dihidrocloruro de 6-cloro-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₁₉H₂₃ClN₆O / 2 HCl / 1,3 H₂O)

- 25 Calculado (%) C: 47,23 H: 5,76 N: 17,39

Encontrado (%) C: 47,21 H: 5,99 N: 17,20

ión positivo FAB-MS m/z: 387 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +104,23$ (c = 0,520 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 30 Ejemplo 128

dihidrocloruro de 6-cloro-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-metoxiquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₀H₂₅ClN₆O₂ / 2 HCl / 1,3 H₂O)

Calculado (%) C: 46,80 H: 5,81 N: 16,37

- 35 Encontrado (%) C: 46,87 H: 5,55 N: 16,30

ión positivo FAB-MS m/z: 417 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +53,81$ (c = 0,524 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 129

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₈N₆O₂ / 2 HCl / H₂O)

5 Calculado (%) C: 56,01 H: 7,59 N: 15,07

Encontrado (%) C: 55,96 H: 7,85 N: 14,85

Ión positivo FAB-MS m/z: 467 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +71,08 (c = 0,543 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 130

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₆O / 2 HCl / 1,2 H₂O)

Calculado (%) C: 55,94 H: 7,47 N: 16,31

15 Encontrado (%) C: 55,89 H: 7,64 N: 16,24

Ión positivo FAB-MS m/z: 423 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +93,53 (c = 0,464 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 131

20 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-isopropoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₆N₆O₂ / 2 HCl / 1,6 H₂O)

Calculado (%) C: 54,17 H: 7,49 N: 15,16

Encontrado (%) C: 54,27 H: 7,39 N: 15,21

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 453 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +95,25 (c = 0,527 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 132

30 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metil-N-[2-(metiltio)etil]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₂N₆OS / 2 HCl / 1,3 H₂O)

Calculado (%) C: 51,45 H: 6,87 N: 15,65

Encontrado (%) C: 51,52 H: 6,96 N: 15,47

Ión positivo FAB-MS m/z: 441 [M+H]⁺

35 Rotación específica [α]²⁰_D = +88,30 (c = 0,530 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 133

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 453 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +64,62$ (c = 0,489 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 134

- 5 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₉H₄₂N₆O₂ / 2 HCl / 1,4 H₂O)

Calculado (%) C: 57,59 H: 7,80 N: 13,89

Encontrado (%) C: 57,64 H: 7,79 N: 13,67

- 10 Ión positivo FAB-MS m/z: 507 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +54,23$ (c = 0,531 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 135

- 15 trihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metil-N-(2-piperidin-ililetil)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₉N₇O / 3 HCl / 2,1 H₂O)

Calculado (%) C: 51,90 H: 7,45 N: 15,69

Encontrado (%) C: 52,10 H: 7,77 N: 15,40

Ión positivo FAB-MS m/z: 478 [M+H]⁺

- 20 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +111,91$ (c = 0,470 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 136

dihidrocloruro de N-ciclopentil-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 25 Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₄N₆O / 2 HCl / 2,4 H₂O)

Calculado (%) C: 54,52 H: 7,47 N: 15,26

Encontrado (%) C: 54,64 H: 7,12 N: 15,07

Ión positivo FAB-MS m/z: 435 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +86,87$ (c = 0,541 metanol)

- 30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 137

dihidrocloruro de N-terc-butil-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₆O / 2 HCl / 1,2 H₂O)

- 35 Calculado (%) C: 55,74 H: 7,48 N: 16,25

Encontrado (%) C: 55,81 H: 7,68 N: 16,00

Ión positivo FAB-MS m/z: 423 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +79,42$ (c = 0,491 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 138

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

5 Valor del análisis elemental (como $C_{27}H_{38}N_6O_2 / 2 HCl / 1,5 H_2O$)

Calculado (%) C: 56,05 H: 7,49 N: 14,53

Encontrado (%) C: 56,15 H: 7,56 N: 14,48

Ión positivo FAB-MS m/z: 479 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +77,12$ (c = 0,542 metanol)

10 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 139

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{25}H_{34}N_6O_2 / 2 HCl / 1,4 H_2O$)

15 Calculado (%) C: 54,72 H: 7,13 N: 15,32

Encontrado (%) C: 55,01 H: 7,10 N: 14,93

Ión positivo FAB-MS m/z: 451 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +80,15$ (c = 0,519 metanol)

Aspecto: polvo blanco

20 Ejemplo 140

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{23}H_{32}N_6O / 2 HCl / 1,3 H_2O$)

Calculado (%) C: 54,72 H: 7,31 N: 16,65

25 Encontrado (%) C: 54,94 H: 7,45 N: 16,29

Ión positivo FAB-MS m/z: 409 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +96,16$ (c = 0,547 metanol)

Aspecto: polvo blanco

[0041]

30 Ejemplo 141

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(cis-4-metoxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{27}H_{38}N_6O_2 / 2 HCl / 2,5 H_2O$)

Calculado (%) C: 54,36 H: 7,60 N: 14,09

35 Encontrado (%) C: 54,39 H: 7,31 N: 13,99

Ión positivo FAB-MS m/z: 479 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +68,99$ (c = 0,516 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 142

dihidrocloruro de N-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₉N₇O₂ / 2 HCl / 2,2 H₂O)

5 Calculado (%) C: 54,40 H: 7,40 N: 15,86

Encontrado (%) C: 54,73 H: 7,48 N: 15,48

Ión positivo FAB-MS m/z: 506 [M+H]⁺

Rotación específica [α]_D²⁰ = +74,33 (c = 0,487 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 143

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[[[(3R)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il] amino]ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 0,4 H₂O)

Calculado (%) C: 55,57 H: 7,15 N: 16,20

15 Encontrado (%) C: 55,66 H: 7,39 N: 16,07

Ión positivo FAB-MS m/z: 439 [M+H]⁺

Rotación específica [α]_D²⁰ = +109,62 (c = 0,478 metanol)

Aspecto: polvo pardo pálido

Ejemplo 144

20 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[[[(3S)-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il] amino]ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 0,9 H₂O)

Calculado (%) C: 54,63 H: 7,22 N: 15,93

Encontrado (%) C: 54,90 H: 7,15 N: 15,61

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 439 [M+H]⁺

Rotación específica [α]_D²⁰ = +51,83 (c = 0,710 metanol)

Aspecto: polvo pardo pálido

Ejemplo 145

30 dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-[(2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)amino]ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₃N₆O₂Cl / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 52,31 H: 6,42 N: 14,08

Encontrado (%) C: 52,38 H: 6,51 N: 14,11

Ión positivo FAB-MS m/z: 497 [M+H]⁺

35 Rotación específica [α]_D²⁰ = +133,62 (c = 0,464 metanol) Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 146

dihidrocloruro de N-(terc-butoxi)-6-cloro-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{23}H_{31}N_6O_2Cl / 2 HCl / H_2O$)

Calculado (%) C: 50,23 H: 6,42 N: 15,28

Encontrado (%) C: 49,97 H: 6,35 N: 14,99

Ión positivo FAB-MS m/z: 459 $[M+H]^+$

5 Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +74,84$ (c = 0,473 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 147

dihidrocloruro de N-(ciclopentilmetil)-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

10 Valor del análisis elemental (como $C_{26}H_{36}N_6O / 2 HCl / H_2O$)

Calculado (%) C: 55,65 H: 7,62 N: 14,98

Encontrado (%) C: 55,58 H: 7,24 N: 14,84

Ión positivo FAB-MS m/z: 449 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +51,66$ (c = 0,542 metanol)

15 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 148

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metil-N-[3-(metiltilio)propil]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{24}H_{34}N_6OS / 2 HCl / H_2O$)

20 Calculado (%) C: 52,84 H: 7,02 N: 15,40

Encontrado (%) C: 52,83 H: 7,11 N: 15,33

Ión positivo FAB-MS m/z: 455 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +82,04$ (c = 0,529 metanol)

Aspecto: polvo blanco

25 Ejemplo 149

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(2-furilmetil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{25}H_{30}N_6O_2 / 2 HCl / H_2O$)

Calculado (%) C: 55,87 H: 6,38 N: 15,64

30 Encontrado (%) C: 56,09 H: 6,66 N: 15,26

Ión positivo FAB-MS m/z: 447 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +89,45$ (c = 0,474 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 150

35 dihidrocloruro de N-(terc-butoxi)-4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{24}H_{34}N_6O_2 / 2 HCl / 0,7 H_2O$)

Calculado (%) C: 55,00 H: 7,19 N: 16,04

Encontrado (%) C: 55,00 H: 7,15 N: 15,96

Ión positivo FAB-MS m/z: 439 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +85,48$ (c = 0,496 metanol)

Aspecto: polvo blanco

5 Ejemplo 151

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₂₇N₆OF₃ / 2 HCl / 0,7 H₂O)

Calculado (%) C: 49,48 H: 5,74 N: 15,74

10 Encontrado (%) C: 49,37 H: 5,7,2 N: 15,48

Ión positivo FAB-MS m/z: 449 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +104,62$ (c = 0,541 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 152

15 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-ilamino)ciclohexil]amino]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 465 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +72,65$ (c = 0,490 metanol)

Aspecto: polvo blanco

20 Ejemplo 153

dihidrocloruro de N-(4-metoxifenil)-6-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₀N₆O₂ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 58,64 H: 5,98 N: 14,65

Encontrado (%) C: 58,44 H: 5,90 N: 14,67

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 482 [M+H]⁺

Aspecto: polvo pardo pálido

Ejemplo 154

dihidrocloruro de N-isobutil-6-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₂N₆O / 2 HCl / 1,5 H₂O)

30 Calculado (%) C: 56,39 H: 7,00 N: 15,78

Encontrado (%) C: 56,46 H: 6,74 N: 15,84

Ión positivo FAB-MS m/z: 432 [M+H]⁺

Aspecto: polvo amarillo

Ejemplo 155

35 dihidrocloruro de 6-cloro-4-[[[(1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-[2-(4-metoxietil)etil]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₃₁H₃₃N₆O₂CL / 2 HCl / 2,4 H₂O)

Calculado (%) C: 55,30 H: 5,96 N: 12,48

Encontrado (%) C: 55,26 H: 5,72 N: 12,25

Ión positivo FAB-MS m/z: 557 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +78,95$ (c = 0,537 metanol)

Aspecto: polvo pardo pálido

5 Ejemplo 156

dihidrocloruro de 6-cloro-N-(ciclopentilmetil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino] ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₃N₆OCl / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 56,77 H: 6,23 N: 14,19

10 Encontrado. (%) C: 56,81 H: 6,14 N: 13,91

Ión positivo FAB-MS m/z: 505[M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +94,71$ (c = 0,549 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 157

15 dihidrocloruro de 6-cloro-N-(3,3-dimetilbutil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil) amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₅N₆OCl / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 56,58 H: 6,55 N: 14,14

Encontrado (%) C: 56,47 H: 6,48 N: 14,26

20 Ión positivo FAB-MS m/z: 507 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +103,51$ (c = 0,398 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 158

25 dihidrocloruro de 6-cloro-N-(3-fluorobencil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil) amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₉H₂₈N₆OClF / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 55,20 H: 5,28 N: 13,32

Encontrado (%) C: 55,22 H: 5,21 N: 13,00

Ión positivo FAB-MS m/z: 531 [M+H]⁺

30 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +91,81$ (c = 0,501 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 159

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

35 Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₂N₆O₃ / 2 HCl / 0,9 H₂O)

Calculado (%) C: 54,23 H: 6,52 N: 15,18

Encontrado (%) C: 54,28 H: 6,50 N: 15,15

Ión positivo FAB-MS m/z: 465 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +76,07$ (c = 0,510 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 160

5 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{24}H_{30}N_6O_3 / 2 HCl / 1,2 H_2O$)

Calculado (%) C: 52,89 H: 6,36 N: 15,42

Encontrado (%) C: 52,94 H: 6,28 N: 15,29

Ión positivo FAB-MS m/z: 451 $[M+H]^+$

10 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +104,31$ (c = 0,533 metanol)

Aspecto: polvo blanco

[0043]

Ejemplo 161

15 dihidrocloruro de N-(ciclohexilmetil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil) amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 476 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D = +53,58$ (c = 0,530 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 162

20 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 446 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +93,55$ (c = 0,543 metanol)

Aspecto: polvo blanco

25 Ejemplo 163

dihidrocloruro de N-(2-etilbutil)-4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{27}H_{36}N_6O_2 / 2 HCl / 1,5 H_2O$)

Calculado (%) C: 56,25 H: 7,17 N: 14,58

30 Encontrado (%) C: 56,21 H: 6,96 N: 14,43

Ión positivo FAB-MS m/z: 477 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +58,41$ (c = 0,517 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 164

35 dihidrocloruro de N-(2-etilbutil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{28}H_{37}N_7O / 2 HCl / 1,2 H_2O$)

Calculado (%) C: 57,77 H: 7,17 N: 16,84

Encontrado (%) C: 57,88 H: 7,16 N: 16,54

ión positivo FAB-MS m/z: -488 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +57,76$ (c = 0,554 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 165

- 5 dihidrocloruro de N-(ciclopropilmetil)-4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₀N₆O₂ / 2 HCl / 1,2 H₂O)

Calculado (%) C: 55,49 H: 6,41 N: 15,53

Encontrado (%) C: 55,44 H: 6,34 N: 15,42

- 10 Ión positivo FAB-MS m/z: 447 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +72,26$ (c = 0,476 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 166

- 15 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 476 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +72,40$ (c = 0,511 metanol)

Aspecto: polvo blanco Ejemplo 167

- 20 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 0,9 H₂O)

Calculado (%) C: 56,60 H: 6,91 N: 15,23

Encontrado (%) C: 56,57 H: 6,74 N: 15,18

Ión positivo FAB-MS m/z: 463 [M+H]⁺

- 25 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +67,63$ (c = 0,482 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 168

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 30 Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₆N₆O₃ / 2 HCl / 1,4 H₂O)

Calculado (%) C: 54,90 H: 6,96 N: 14,23

Encontrado (%) C: 55,04 H: 6,90 N: 13,92

Ión positivo FAB-MS m/z: 493 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +58,92$ (c = 0,482 metanol)

- 35 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 169

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-[1-(metoximetil)ciclohexil]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₉H₃₈N₆O₃ / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 55,50, H: 7,07 N: 13,39

Encontrado (%) C: 55,53 H: 6,81 N: 13,14

ión positivo FAB-MS m/z: 519 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +77,88$ (c = 0,416 metanol)

5 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 170

dihidrocloruro de N-etil-4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₂₈N₆O₂ / 2 HCl / 2,7 H₂O)

Calculado (%) C: 50,96 H: 6,58 N: 15,50

10 Encontrado (%) C: 50,98 H: 6,18 N: 15,15

ión positivo FAB-MS m/z: 421 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +86,40$ (c = 0,537 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 171

15 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₃₀H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / 2,6 H₂O)

Calculado (%) C: 57,34 H: 6,29 N: 13,37

Encontrado (%) C: 57,34 H: 6,15 N: 13,47

20 Ión positivo FAB-MS m/z: 509 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +12,54$ (c = 0,606 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 172

dihidrocloruro de N-n-butil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

25 Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₄N₆O / 2 HCl / 1,6 H₂O)

Calculado (%) C: 57,87 H: 7,05 N: 15,00

Encontrado (%) C: 57,80 H: 7,02 N: 14,82

ión positivo FAB-MS m/z: 459 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +75,63$ (c = 0,788 metanol)

30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 173

dihidrocloruro de N-n-butil-6-metil-4-(((1S,2R)-2-[[metilimino](fenil)metil]amino]ciclohexil)amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₆N₆O / 2 HCl / 1,2 H₂O)

35 Calculado (%) C: 59,30 H: 7,18 N: 14,82

Encontrado (%) C: 59,22 H: 6,96 N: 14,94

ión positivo FAB-MS m/z: 473 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +29,53$ (c = 0,684 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 174

dihidrocloruro de N-n-butil-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-isoindol-3-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

5 Valor del análisis elemental (como $C_{28}H_{34}N_6O$ / 2 HCl / 1,2 H_2O)

Calculado (%) C: 59,51 H: 6,85 N: 14,87

Encontrado (%) C: 59,70 H: 6,76 N: 14,81

Ión positivo FAB-MS m/z: 471 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +46,63$ (c = 0,609 metanol)

10 Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 175

dihidrocloruro de N-n-butil-4-[[[(1S,2R)-2-[[[2-(hidroxiimino)(fenil)metil]amino]ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{27}H_{34}N_6O_2$ / 2 HCl / 0,8 H_2O)

15 Calculado (%) C: 57,71 H: 6,74 N: 14,96

Encontrado (%) C: 57,77 H: 6,63 N: 15,03

Ión positivo FAB-MS m/z: 475 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +3,13$ (c = 0,511 metanol)

Aspecto: polvo blanco

20 Ejemplo 176

trihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[[[2-(dimetilamino)fenil](imino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{32}H_{37}N_7O_2$ / 3 HCl / H_2O)

Calculado (%) C: 56,60 H: 6,23 N: 14,44

25 Encontrado (%) C: 56,78 H: 6,24 N: 14,35

Ión positivo FAB-MS m/z: 552 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +21,93$ (c = 0,547 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 177

30 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[[[3-fluorofenil](imino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{30}H_{31}FN_6O_2$ / 2 HCl / 0,8 H_2O)

Calculado (%) C: 58,69 H: 5,68 N: 13,69

Encontrado (%) C: 58,83 H: 5,55 N: 13,42

35 Ión positivo FAB-MS m/z: 527 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +12,78$ (c = 0,735 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 178

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₀N₆O₃ / 2 HCl / 1,5 H₂O)

5 Calculado (%) C: 56,20 H: 5,89 N: 14,04

Encontrado (%) C: 56,22 H: 5,83 N: 13,82

Ión positivo FAB-MS m/z: 499 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +1,86 (c = 0,642 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

10 Ejemplo 179

dihidrocloruro de N-n-butil-6-cloro-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₁ClN₆O / 2 HCl / 0,5 H₂O)

Calculado (%) C: 55,67 H: 6,11 N: 14,98

Encontrado (%) C: 55,68 H: 6,17 N: 14,86

15 Ión positivo FAB-MS m/z: 479 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +89,76 (c = 0,684 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 180

dihidrocloruro de N-n-butil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metoxiquinazolin-2-carboxamida

20 Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 1,25 H₂O)

Calculado (%) C: 56,89 H: 6,81 N: 14,74

Encontrado (%) C: 56,82 H: 6,65 N: 14,64

Ión positivo FAB-MS m/z: 475 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +108,39 (c = 0,679 metanol)

25 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 181

dihidrocloruro de 4-(((1S,2S)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₃₀H₃₂N₆O₂ / 2 HCl / 1,2 H₂O)

30 Calculado (%) C: 59,74 H: 6,08 N: 13,93

Encontrado (%) C: 59,73 H: 5,99 N: 13,94

Ión positivo FAB-MS m/z: 509 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +40,36 (c = 0,654 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

35 Ejemplo 182

dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₉H₃₅ClN₆O / 2 HCl / 1,2 H₂O)

Calculado (%) C: 56,76 H: 6,47 N: 13,70

Encontrado (%) C: 56,84 H: 6,31 N: 13,66

Ión positivo FAB-MS m/z: 519 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +100,55$ (c = 0,537 metanol)

5 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 183

dihidrocloruro de N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metoxiquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₃₀H₃₈N₆O₂ / 2 HCl / 1,3 H₂O)

10 Calculado (%) C: 58,97 H: 7,03 N: 13,75

Encontrado (%) C: 58,95 H: 6,85 N: 13,76

Ión positivo FAB-MS m/z: 515 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +109,66$ (c = 0,538 metanol)

Aspecto: polvo blanco

15 Ejemplo 184

dihidrocloruro de N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₃₀H₃₈N₆O / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 59,30 H: 7,30 N: 13,83

20 Encontrado (%) C: 59,12 H: 7,03 N: 13,99

Ión positivo FAB-MS m/z: 499 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +85,09$ (c = 0,463 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 185

25 dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(1minb)metil]amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₃ClN₆O₂ / 2 HCl / 2,2 H₂O)

Calculado (%) C: 52,17 H: 6,39 N: 13,52,

Encontrado (%) C: 52,17 H: 6,15 N: 13,70

30 Ión positivo FAB-MS m/z: 509 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +109,94$ (c = 0,573 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 186

dihidrocloruro de N-isobutil-4-(((1S,2R)-2-(1H-isoindol-3-ilamino)ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

35 Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₄N₆O / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 58,94 H: 6,90 N: 14,73

Encontrado (%) C: 59,14 H: 6,88 N: 14,60

Ión positivo FAB-MS m/z: 471 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +68,82$ (c = 0,555 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 187

dihidrocloruro de N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-isoindol-3-ilamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

5 Valor del análisis elemental (como $C_{31}H_{38}N_6O / 2 HCl / 2 H_2O$)

Calculado (%) C: 60,09 H: 7,16 N: 13,56

Encontrado (%) C: 59,88 H: 7,13 N: 13,58

Ión positivo FAB-MS m/z: 511 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +29,96$ (c = 0,534 metanol)

10 Aspecto: polvo amarillo pálido

Ejemplo 188

dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{28}H_{34}ClN_7O / 2 HCl / 2,2H_2O$)

15 Calculado (%) C: 53,16 H: 6,44 N: 15,50

Encontrado (%) C: 53,20 H: 6,59 N: 15,32

Ión positivo FAB-MS m/z: 520 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +93,92$ (c = 0,477 metanol)

Aspecto: polvo blanco

20 Ejemplo 189

dihidrocloruro de N-n-butil-4-[[[(1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida.

Valor del análisis elemental (como $C_{26}H_{33}N_7O / 2 HCl / 2,5 H_2O$)

Calculado (%) C: 54,07 H: 6,98 N: 16,98

25 Encontrado (%) C: 53,87 H: 7,36 N: 16,73

Ión positivo FAB-MS m/z: 460 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +75,62$ (c = 0,521 metanol)

Aspecto: polvo blanco.

Ejemplo 190

30 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{28}H_{37}N_7O_2 / 2 HCl / 1,6 H_2O$)

Calculado (%) C: 55,55 H: 7,03 N: 16,20

Encontrado (%) C: 55,76 H: 6,77 N: 15,95

35 Ión positivo FAB-MS m/z: 504 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +49,33$ (c = 0,454 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 191

dihidrocloruro de N-etil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₂₉N₇O / 2 HCl / 1,5 H₂O)

5 Calculado (%) C: 54,24 H: 6,45 N: 18,45

Encontrado (%) C: 54,14 H: 6,49 N: 18,28

Ión positivo FAB-MS m/z: 432 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +93,78 (c = 0,499 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 192

trihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₅N₇O₂ / 3 HCl / 1:4 H₂O)

Calculado (%) C: 51,95 H: 6,59 N: 15,71

15 Encontrado (%) C: 52,10 H: 6,62 N: 15,42

Ión positivo FAB-MS m/z: 490 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +88,29 (c = 0,564 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 193

20 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₆N₆O₃ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 56,47 H: 6,77 N: 14,11

Encontrado (%) C: 56,46 H: 6,88 N: 14,11

25 Ión positivo FAB-MS m/z: 505 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +78,74 (c = 0,508 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 194

30 dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(1H-pirrol-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₅N₇O / 2 HCl / 0,75 H₂O)

Calculado (%) C: 56,98 H: 7,08 N: 17,89

Encontrado (%) C: 57,19 H: 6,85 N: 17,70

Ión positivo FAB-MS m/z: 462 [M+H]⁺

35 Rotación específica [α]²⁰_D = -25,62 (c = 0,484 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 195

dihidrocloruro de 6-fluoro-4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(trans-4-metoxiciclohexil)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{27}H_{33}FN_6O_3 / 2 HCl / 1,8 H_2O$)

Calculado (%) C: 52,82 H: 6,34 N: 13,69

Encontrado (%) C: 52,94 H: 6,23 N: 13,72

Ión positivo FAB-MS m/z: 509 $[M+H]^+$

- 5 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +36,36$ (c = 0,495 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 196

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[3-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 10 Valor del análisis elemental (como $C_{28}H_{36}N_6O_3 / 2 HCl / 1,4H_2O$)

Calculado (%) C: 55,79 H: 6,82 N: 13,94

Encontrado (%) C: 55,94 H: 6,73 N: 13,69

Ión positivo FAB-MS m/z: 505 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +88,09$ (c = 0,563 metanol)

- 15 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 197

dihidrocloruro de N-(4,4-difluorociclohexil)-4-(((1S,2R)-2-[[2-furil(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 511 $[M+H]^+$

- 20 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +79,24$ (c = 0,530 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 198

trihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 25 Ión positivo FAB-MS m/z: 509 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -4,42$ (c = 0,995 metanol)

Aspecto: polvo amarillo-dorado

Ejemplo 199

- 30 trihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-3-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{29}H_{31}N_7O_2 / 3 HCl / 1,5 H_2O$)

Calculado (%) C: 53,92 H: 5,77 N: 15,18

Encontrado (%) C: 53,89 H: 5,80 N: 15,14

Ión positivo FAB-MS m/z: 509 $[M+H]^+$

- 35 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -23,50$ (c = 0,570 metanol)

Aspecto: polvo amarillo

Ejemplo 200

trihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-4-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₉H₃₁N₇O₂ / 3 HCl / 0,3 H₂O)

Calculado (%) C: 55,78 H: 5,59 N: 15,70

Encontrado (%) C: 55,76 H: 5,77 N: 15,74

Ión positivo FAB-MS m/z: 509 [M+H]⁺

5 Rotación específica [α]²⁰_D = -9,04 (c = 1,105 metanol)

Aspecto: polvo amarillo

Ejemplo 201

dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-(quinazolin-4-ilamino)ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₃₀H₃₄N₇OCl / 2 HCl / 0,8 H₂O)

10 Calculado (%) C: 57,07 H: 6,00 N: 15,53

Encontrado (%) C: 57,06 H: 5,94 N: 15,32

Ión positivo FAB-MS m/z: 544 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +7,06 (c = 0,764 metanol)

Aspecto: polvo blanco

15 Ejemplo 202

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₄N₆O / 2 HCl / 2,2 H₂O)

Calculado (%) C: 56,78 H: 7,13 N: 14,71

Encontrado (%) C: 56,71 H: 6,82 N: 14,62

20 Ión positivo FAB-MS m/z: 459 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +72,00 (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 203

25 6-cloro-N-cicloheptil-4-[[[(1S,2R)-2-[[[(3-dihidrocloruro de fluorofenil)(imino)metil]amino]ciclohexil]amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₉H₃₄N₆OClF / 2 HCl / 2,5 H₂O)

Calculado (%) C: 53,18 H: 6,31 N: 12,83

Encontrado (%) C: 53,40 H: 6,14 N: 12,70

Ión positivo FAB-MS m/z: 537 [M+H]⁺

30 Rotación específica [α]²⁰_D = +82,28 (c = 0,559 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 204

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-isopropoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

35 Ión positivo FAB-MS m/z: 490 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +107,86 (c = 0,534 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 205

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(piridin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-[2-(metiltio)etil]quinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 478 [M+H]⁺

- 5 Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +74,85$ (c = 0,521 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 206

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(4-metoxifenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 10 Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₆N₆O₂ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 58,03 H: 6,96 N: 14,50

Encontrado (%) C: 58,05 H: 6,91 N: 14,59

Ión positivo FAB-MS m/z: 489 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +55,88$ (c = 0,476 metanol)

- 15 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 207

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(fenil)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₄N₆O₂ / 2 HCl / 2,5 H₂O)

- 20 Calculado (%) C: 54,73 H: 6,97 N: 14,18

Encontrado (%) C: 54,71 H: 6,60 N: 14,21

Ión positivo FAB-MS m/z: 475 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]^{20}_D = +73,66$ (c = 0,505 metanol)

Aspecto: polvo pardo pálido

- 25 Ejemplo 208

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Eta 1: 4-(((1S,2R)-2-(cianoamino)ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 30 En una atmósfera de argón, a una disolución de 3,30 g de 4-(((1S,2R)-2-aminociclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida en 80 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron en secuencias 1,54 ml de trietilamina y 978 mg de bromuro de cianógeno a -20°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h. Se añadió agua a la disolución de reacción, y la mezcla se sometió a una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 50: 1), mediante lo cual se
- 35 obtuvieron 1,96 g de un compuesto deseado como un cristal amarillo pálido.

Eta 2: 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 40 A una disolución de 1,96 g de 4-(((1S,2R)-2-(cianoamino)ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida y 8,56 g de hidrocloreto de metoxiamina en 80 ml de etanol, se añadieron 10,86 g de carbonato sódico y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La disolución de reacción se añadió a 400 ml de agua con hielo, y la sustancia depositada se recogió por filtración. Después de lavar la sustancia recogida con agua, se secó a presión reducida. El polvo obtenido se lavó con una disolución mixta (cloroformo: alcohol diisopropílico = 1:1), mediante lo cual se obtuvieron 1,71 g de un compuesto deseado como un polvo blanco.

Valor del análisis elemental (como C₂₁H₃₁N₇O₃)

Calculado (%) C: 58,72 H: 7,27 N: 22,83

Encontrado (%) C: 58,48 H: 7,17 N: 22,76

Ión positivo FAB-MS m/z: 430 [M+H]⁺

5 Aspecto: polvo blanco

Etapa 3: dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

10 Se suspendieron 1,71 g de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida en 20 ml de acetato de etilo, y se añadieron allí 5 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la disolución de reacción se le añadieron 40 ml de éter dietílico, y la sustancia depositada resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvieron 2,01 g de un compuesto deseado como un polvo blanco.

Ión positivo FAB-MS m/z: 430 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +56,80$ (c = 0,500 metanol)

15 Del mismo modo que en el Ejemplo 208, se produjeron los siguientes compuestos de los Ejemplos 209 a 247, 249 y 250.

Ejemplo 209

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

20 Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₁N₇O₃ / 2 HCl / 0,6 H₂O)

Calculado (%) C: 53,50 H: 6,14 N: 17,48

Encontrado (%) C: 53,81 H: 6,11 N: 17,14

Ión positivo FAB-MS m/z: 478 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -20,23$ (c = 0,771 metanol)

25 Aspecto: polvo amarillo

Ejemplo 210

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(hidroxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₂₉N₇O₃ / 2 HCl / H₂O)

30 Calculado (%) C: 51,99 H: 6,00 N: 17,68

Encontrado (%) C: 52,23 H: 6,07 N: 17,55

Ión positivo FAB-MS m/z: 464 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -34,15$ (c = 0,650 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

35 Ejemplo 211

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₃N₇O₂ / 2 HCl / 2,5 H₂O)

Calculado (%) C: 48,44 H: 7,39 N: 17,97

40 Encontrado (%) C: 48,59 H: 7,05 N: 17,88

ión positivo FAB-MS m/z: 428 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +45,71$ (c = 0,525 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 212

- 5 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(hidroxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 414 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +33,55$ (c = 0,590 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 10 Ejemplo 213

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-(n-propil)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₁H₃₁N₇O₂ / 2 HCl / 1,8 H₂O)

Calculado (%) C: 48,61 H: 7,11 N: 18,90

- 15 Encontrado (%) C: 48,32 H: 6,71 N: 18,60

ión positivo FAB-MS m/z: 414 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +48,84$ (c = 0,520 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 214

- 20 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(ciclopropilmetil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 426 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +46,72$ (c = 0,535 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 25 Ejemplo 215

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-hidroxietyl)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₀H₂₉N₇O₃ / 2 HCl / 3 H₂O)

Calculado (%) C: 44,28 H: 6,87 N: 18,07

- 30 Encontrado (%) C: 44,59 H: 6,48 N: 18,14

ión positivo FAB-MS m/z: 416 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +56,32$ (c = 0,625 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 216

- 35 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₁H₃₁N₇O₂ / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 48,28 H: 7,14 N: 18,77

Encontrado (%) C: 48,52 H: 6,79 N: 18,72

ión positivo FAB-MS m/z: 414 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +43,61$ (c = 0,720 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 217

- 5 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([amino(roetoxiimino)metil]amino)ciclohexil)amino)-N-ciclopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 412 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +49,39$ (c = 0,575 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 10 Ejemplo 218

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([amino(metoxiimino)metil]amino)ciclohexil)amino)-N-ciclobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₁N₇O₂ / 2 HCl / 1,6 H₂O)

Calculado (%) C: 50,11 H: 6,92 N: 18,59 ^

- 15 Encontrado (%) C: 50,19 H: 6,69 N: 18,55

ión positivo FAB-MS m/z: 426 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +35,10$ (c = 0,490 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 219

- 20 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([amino(metoxiimino)metil]amino)ciclohexil)amino)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-2-carboxamida

ión positivo FAB-MS m/z: 454 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +56,92$ (c = 0,520 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 25 Ejemplo 220

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([amino(metoxiimino)metil]amino)ciclohexil)amino)-N-etil-N-6-dimetilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₁H₃₁N₇O₂ / 2 HCl / 2,3 H₂O)

Calculado (%) C: 47,78 H: 7,18 N: 18,57

- 30 Encontrado (%) C: 47,80 H: 6,74 N: 18,53

ión positivo FAB-MS m/z: 414 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +37,14$ (c = 0,490 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 221

- 35 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([imino(1,2-oxazinan-2-il)metil]amino)ciclohexil)amino)-N-(4-metoxifenil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₈H₃₅N₇O₃ / 2 HCl / 0,8 H₂O)

Calculado (%) C: 55,59 H: 6,43 N: 16,21

Encontrado (%) C: 55,89 H: 6,66 N: 15,87

ión positivo FAB-MS m/z: 518 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -14,90$ (c = 0,510 metanol)

Aspecto: polvo amarillo

Ejemplo 222

- 5 dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(1,2-oxazinan-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₈N₇O₂Cl / 2 HCl / 2,2 H₂O)

Calculado (%) C: 50,62 H: 6,99 N: 15,30

Encontrado (%) C: 50,45 H: 6,59 N: 15,19

- 10 Ión positivo FAB-MS m/z: 528 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +57,73$ (c = 0,485 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 223

- 15 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(1,2-oxazinan-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₇N₇O₂ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 53,76 H: 7,40 N: 17,55

Encontrado (%) C: 53,51 H: 7,20 N: 17,26

Ión positivo FAB-MS m/z: 468 [M+H]⁺

- 20 Rotación específica $[\alpha]_D = +56,76$ (c = 0,532 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 224

dihidrocloruro de N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(1,2-oxazinan-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida

- 25 Valor del análisis elemental (como C₂₈H₄₁N₇O₂ / 2 HCl / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 55,35 H: 7,63 N: 16,14

Encontrado (%) C: 55,67 H: 7,73 N: 15,92

Ión positivo FAB-MS m/z: 508 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +52,47$ (c = 0,404 metanol)

- 30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 225

dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₆N₇O₂Cl / 2 HCl / 2,5 H₂O)

- 35 Calculado (%) C: 49,41 H: 6,86 N: 15,51

Encontrado (%) C: 49,18 H: 6,86 N: 15,41

Ión positivo FAB-MS m/z: 514 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +76,82$ (c = 0,492 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 22 6

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-cloro-N-cicloheptilquinazolin-2-carboxamida

5 Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₄N₇O₂Cl / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 49,79 H: 6,62 N: 16,93

Encontrado (%) C: 49,66 H: 6,54 N: 17,12

Ión positivo FAB-MS m/z: 488 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +54,20 (c = 0,424 metanol)

10 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 227

dihidrocloruro de 6-cloro-N-cicloheptil-4-(((1S,2R)-2-[[imino(metoxi(metil)amino)metil]amino]ciclohexil)amino)quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₆N₇O₂Cl / 2 HCl / 2,5 H₂O)

15 Calculado (%) C: 48,43 H: 6,99 N: 15,81

Encontrado (%) C: 48,28 H: 6,60 N: 15,97

Ión positivo FAB-MS m/z: 502 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +78,83 (c = 0,515 metanol)

Aspecto: polvo blanco

20 Ejemplo 228

dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 468 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +50,28 (c = 0,533 metanol)

25 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 229

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-[3-(metiltio)propil]quinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₅N₇O₂S / 2 HCl / H₂O)

30 Calculado (%) C: 49,99 H: 6,82 N: 17,00

Encontrado (%) C: 50,05 H: 6,72 N: 16,87

Ión positivo FAB-MS m/z: 486 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +56,42 (c = 0,514 metanol)

Aspecto: polvo blanco

35 Ejemplo 230

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₉N₇O₃ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 53,06 H: 7,36 N: 16,66

Encontrado (%) C: 53,44 H: 7,13 N: 16,52

Ión positivo FAB-MS m/z: 498 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +48,19$ (c = 0,527 metanol)

Aspecto: polvo amarillo pálido

5 Ejemplo 231

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazol in-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₅H₃₅N₇O₃ / 2 HCl / 2,4 H₂O)

Calculado (%) C: 50,23 H: 7,05 N: 16,40

10 Encontrado (%) C: 50,29 H: 6,88 N: 16,39

Ión positivo FAB-MS m/z: 482 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +62,18$ (c = 0,550 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 232

15 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₇H₃₉N₇O₃ / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 52,42 H: 7,33 N: 15,85

Encontrado (%) C: 52,13 H: 7,19 N: 15,69

20 Ión positivo FAB-MS m/z: 510 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +61,67$ (c = 0,548 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 233

25 dihidrocloruro de N-(2-etilbutil)-4-(((1S,2R)-2-[[imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₆H₃₉N₇O₂ / 2 HCl / H₂O)

Calculado (%) C: 54,54 H: 7,57 N: 17,12

Encontrado (%) C: 54,49 H: 7,38 N: 16,91

Ión positivo FAB-MS m/z: 482 [M+H]⁺

30 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +52,57$ (c = 0,563 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 234

N-(2,2-dimetilpropil)-4-(((1S,2R)-2-dihidrocloruro de ((imino[metoxi(metil)amino]metil)amino)ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

35 Valor del análisis elemental (como C₂₄H₃₇N₇O₂ / 2 HCl / 0,5 H₂O)

Calculado (%) C: 53,63 H: 7,50 N: 18,24

Encontrado (%) C: 53,63 H: 7,56 N: 17,89

Ión positivo FAB-MS m/z: 456 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +64,07$ (c = 0,518 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 235

5 dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([imino(isoxazolidin-2-il)metil]amino)ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{24}H_{35}N_7O_2$ / 2 HCl / 1,2 H_2O)

Calculado (%) C: 52,59 H: 7,25 N: 17,89

Encontrado (%) C: 52,55 H: 7,13 N: 17,59

Ión positivo FAB-MS m/z: 454 $[M+H]^+$

10 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +59,96$ (c = 0,507 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 236

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([imino[metoxi(metil)amino]metil]amino)ciclohexil]amino)-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida

15 Valor del análisis elemental (como $C_{23}H_{35}N_7O_2$ / 2 HCl / 0,7 H_2O)

Calculado (%) C: 52,41 H: 7,34 N: 18,60

Encontrado (%) C: 52,44 H: 7,22 N: 18,26

Ión positivo FAB-MS m/z: 442 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +73,00$ (c = 0,526 metanol)

20 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 237

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([imino[metoxi(metil)amino]metil]amino)ciclohexil]amino)-N-(trans-4-metoxiciclohexil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{26}H_{39}N_7O_3$ / 2 HCl / H_2O)

25 Calculado (%) C: 53,06 H: 7,36 N: 16,66

Encontrado (%) C: 53,34 H: 7,17 N: 16,40

Ión positivo FAB-MS m/z: 498 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +70,16$ (c = 0,496 metanol)

Aspecto: polvo blanco

30 Ejemplo 238

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-([imino[metoxi(metil)amino]metil]amino)ciclohexil]amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como $C_{23}H_{35}N_7O_3$ / 2 HCl / 2 H_2O)

Calculado (%) C: 48,76 H: 7,29 N: 17,31

35 Encontrado (%) C: 48,38 H: 6,89 N: 17,14

Ión positivo FAB-MS m/z: 458 $[M+H]^+$

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +66,80$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 239

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₃N₇O₃ / 2 HCl / 2,2 H₂O)

5 Calculado (%) C: 47,36 H: 7,15 N: 17,57

Encontrado (%) C: 47,19 H: 6,76 N: 17,50

Ión positivo FAB-MS m/z: 444 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +47,45 (c = 0,510 metanol)

Aspecto: polvo blanco

10 Ejemplo 240

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(hidroxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 430 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +31,28 (c = 0,505 metanol)

15 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 241

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-etoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₃N₇O₃ / 2 HCl / 2 H₂O)

20 Calculado (%) C: 47,83 H: 7,11 N: 17,75

Encontrado (%) C: 47,59 H: 6,94 N: 17,72

Ión positivo FAB-MS m/z: 444 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = +57,20 (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

25 Ejemplo 242

dihidrocloruro de 4-(((1R,2S)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 430 [M+H]⁺

Rotación específica [α]²⁰_D = -53,09 (c = 0,550 metanol)

30 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 243

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(etoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 444 [M+H]⁺

35 Rotación específica [α]²⁰_D = +55,04 (c = 0,505 metanol) Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 244

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(propoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₅N₇O₃ / 2 HCl / 3,3 H₂O)

Calculado (%) C: 49,23 H: 7,2,6 N: 17,47

Encontrado (%) C: 48,97 H: 6,88 N: 17,48

Ión positivo FAB-MS m/z: 458 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +50,29$ (c = 0,505 metanol)

5 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 245

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-({amino[(2-metoxietoxi)imino]metil)amino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₅N₇O₄ / 2 HCl / 2,4 H₂O)

10 Calculado (%) C: 46,84 H: 7,14 N: 16,63

Encontrado (%) C: 46,82 H: 6,82 N: 16,50

Ión positivo FAB-MS m/z: 474 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +48,40$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

15 Ejemplo 246

dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-({amino[(2-fluoroetoxi)imino]metil)amino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₂H₃₂N₇O₃F / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 46,32 H: 6,71 N: 17,19

20 Encontrado (%) C: 46,32 H: 6,36 N: 17,09

Ión positivo FAB-MS m/z: 462 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +47,76$ (c = 0,515 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 247

25 dihidrocloruro de 4-[[[(1S,2R)-2-[(amino[[2-(metiltio)etoxi]imino]metil)amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₂₃H₃₅N₇O₃S / 2 HCl / 2 H₂O)

Calculado (%) C: 46,15 H: 6,90 N: 16,38

Encontrado (%) C: 46,05 H: 6,73 N: 16,26

30 Ión positivo FAB-MS m/z: 490 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +39,19$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 248

35 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida 1/2 sulfato

Se suspendieron 300 mg de 4-[[[(1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]aminociclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida en 9 ml de metanol, y se añadieron allí 35,4 mg de ácido sulfúrico concentrado. Después la mezcla se agitó durante 15 minutos, se añadieron allí 75 ml de éter diisopropílico. La sustancia depositada se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida, mediante lo cual se obtuvieron 314 mg de un compuesto deseado como un polvo blanco.

40

Valor del análisis elemental (como C₂₁H₃₁N₇O₃ / 0,5 H₂SO₄ / 1,5 H₂O)

Calculado (%) C: 49,89 H: 6,98 N: 19,39

Encontrado (%) C: 49,78 H: 6,61 N: 19,18

Ión positivo FAB-MS m/z: 430 [M+H]⁺

- 5 Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -27,63$ (c = 0,550 metanol)

Ejemplo 249,

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Ión positivo FAB-MS m/z: 372 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +57,20$ (c = 0,465 metanol)

- 10 Aspecto: polvo blanco

Ejemplo 250

dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(metoxiimino)metilamino]ciclohexil)amino]-N-metoxi-6-metilquinazolin-2-carboxamida

Valor del análisis elemental (como C₁₉H₂₇N₇O₃ / 2 HCl / 0,8 H₂O)

- 15 Calculado (%) C: 46,69 H: 6,31 N: 20,06

Encontrado (%) C: 46,95 H: 6,27 N: 19,87

Ión positivo FAB-MS m/z: 402 [M+H]⁺

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +8,80$ (c = 0,500 metanol)

Aspecto: polvo blanco

- 20 Ejemplo de prueba 1: Prueba para sensibilización de la piel en cobayas (método adyuvante y prueba del parche)

Se rasuró el área dorsal de cobayas Hartley macho (n = 5) de 7 semanas de vida con una rasuradora eléctrica y, al día siguiente, se inició la sensibilización primaria. En la sensibilización primaria, se administró adyuvante de Freund completo emulsionado en una dosis de 0,1 ml solamente, al momento inicial, y se aplicó un yeso adhesivo para la prueba del parche untado con 0,1 g de un ungüento que contenía un compuesto de prueba al 1%, en un estado ocluido al sitio donde se administró el adyuvante por vía intradérmica. Como base del ungüento, se usó vaselina que contenía sorbitán sesquioleato (un tensioactivo) al 1%. Veinticuatro horas después de aplicar el yeso adhesivo para la prueba del parche, se quitó el yeso adhesivo y se limpió el sitio de aplicación con un paño. El procedimiento de esta sensibilización primaria se realizó una vez por día y continuó por un total de 3 días. Siete días después de la aplicación inicial de la sensibilización primaria, se realizó la sensibilización secundaria. Se rasuró el sitio sometido a la sensibilización primaria, y se aplicó un ungüento que contenía laurilsulfato sódico al 10% en estado abierto. Después de 24 horas, se limpió el sitio de aplicación con un paño, y se pasó una toalla untada con 0,2 g del ungüento que contenía un compuesto de prueba al 1%, en estado ocluido. Después de 48 horas de la aplicación de la toalla, ésta se eliminó y se limpió el sitio de aplicación con un paño. Se realizó la exposición 13 días después de la iniciación de la sensibilización secundaria. Se rasuraron el área dorsal y el flanco, y se aplicó 0,01 g del ungüento que contenía un compuesto de ensayo al 1% al sitio de exposición, y se dejó durante aproximadamente 24 horas. Después de aproximadamente 24 horas y 48 horas tras la exposición, se realizó la observación de la superficie de la piel, y se determinó la presencia o ausencia de sensibilización. La determinación se llevó a cabo calificando de acuerdo con los criterios de evaluación (véase Tabla 1) del método Draize (1959).

- 40 En este sentido, como control positivo, se usó 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (DNCB) (sensibilización: 1%, exposición: 0,1%). Como el compuesto de ensayo, se utilizaron los compuestos del Ejemplo 58 y del Ejemplo 248. Como control comparativo, se utilizó dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolina-2-carboxamida descrito en el Ejemplo 383 del documento de patente 1 (sensibilización: 0,1%, inducción: 1%).

[Tabla1]

Eritema		Edema	
0	Sin eritema	0	Sin edema
1	Eritema muy leve (apenas perceptible)	1	Edema muy leve (apenas perceptible)
2	Eritema bien definido	2	Edema leve (bordes del área bien definidos por elevación definida)
3	Eritema moderado a intenso	3	Edema moderado (elevación de aproximadamente 1 mm)
4	Eritema intenso a leve formación de escara (lesiones profundas)	4	Edema intenso (elevación de 1 mm o más que se extiende más allá del área de exposición)

5 Como resultado, no se observó sensibilización en los compuestos de prueba. No obstante, en el control positivo de DNCB, se observaron eritema intenso (calificación 3 en 3/5 casos, calificación 2 en 1/5 casos, y calificación 1 en 1/5 casos), y edema leve (calificación 1 en 3/5 casos, y calificación 0 en 2/5 casos). Asimismo, en el compuesto de control comparativo, no se observó edema en todos los casos, mientras que se observó eritema bien definido (calificación 2) en 2/5 casos.

Por consiguiente, es obvio que los compuestos inventivos que no exhiben sensibilización son muy útiles, no solamente para preparaciones externas sino también para medicamentos de otras formas de dosificación.

10 Ejemplo de prueba 2: Prueba para irritación primaria de la piel en conejos

15 Se rasuró el área dorsal de conejos Kbs: JW hembra (n = 3 a 32) de 20 semanas de vida con una rasuradora eléctrica, y al día siguiente se aplicó un yeso adhesivo para una prueba del parche, untado con 0,1 g de un ungüento que contenía un compuesto de ensayo (administrado) a la piel dorsal. Como base del ungüento, se usó vaselina que contenía sorbitán sesquioleato (un tensioactivo) al 5%. Veinticuatro horas después de la administración, se quitó el yeso adhesivo para una prueba del parche, y se lavó el sitio de aplicación con un paño. Luego, se observó la formación de eritema y edema en el sitio de aplicación. La determinación de la irritación se realizó calificando de acuerdo con los criterios de evaluación (Tabla 1) del método Draize (1959) utilizado en el Ejemplo de prueba 1. El valor de la media de la suma de las calificaciones de eritema y edema se usó como un índice de irritación de la piel individual.

20 Como compuestos control comparativos, se utilizaron los siguientes compuestos que son estructuralmente similares al compuesto inventivo: dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isobutil-6-metilquinazolina-2-carboxamida (en lo sucesivo el Control comparativo A) descrito en el Ejemplo 383 del documento de patente 1; dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-6-metil-N-neopentil quinazolina-2-carboxamida (en lo sucesivo el Control comparativo B) descrito en el Ejemplo 29 del documento de patente 1; dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-etoxi etil)-6-metilquinazolina-2-carboxamida (en lo sucesivo el Control comparativo C) descrito en el Ejemplo 372 del documento de patente 1; dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolina-2-carboxamida (en lo sucesivo el Control comparativo D) descrito en el Ejemplo 346 del documento de patente 1; dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-isopropil-6-metilquinazolina-2-carboxamida (en lo sucesivo el Control comparativo E) descrito en el Ejemplo 388 del documento de patente 1; y dihidrocloruro de 4-(((1S,2R)-2-[[amino(imino)metil]amino]ciclohexil)amino)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolina-2-carboxamida (en lo sucesivo el Control comparativo F) descrito en el Ejemplo 48 del documento de patente 1.

35 Para ser más específicos, el compuesto del Control comparativo A es diferente de los compuestos de los Ejemplos 211, 212, 236 y 60 de acuerdo con la presente invención solamente en el sustituyente de la posición 4; el compuesto del Control comparativo B es diferente del compuesto del Ejemplo 19 de acuerdo con la presente invención solamente en el sustituyente de la posición 4; el compuesto del Control comparativo C es diferente de los compuestos de los Ejemplos 94, 95 y 61 de acuerdo con la presente invención solamente en el sustituyente de la posición 4; el compuesto del Control comparativo D es diferente de los compuestos de los Ejemplos 239, 240, 92, 59, 35 y 93 de acuerdo con la presente invención solamente en el sustituyente de la posición 4; el compuesto del Control comparativo E es diferente de los compuestos de los Ejemplos 101 y 58 de acuerdo con la presente invención solamente en el sustituyente de la posición 4; el compuesto del Control comparativo F es diferente de los

compuestos de los Ejemplos 208, 1 y 91 de acuerdo con la presente invención solamente en el sustituyente de la posición 4; y todos los otros restos tienen las mismas estructuras. Los resultados se indican en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto de ensayo o compuesto control comparativo	Concentración (%)	Índice de irritación primaria de la piel individual
Control comparativo A	3,0	1,8
Ejemplo 211	3,0	1,5
Ejemplo 212	3,0	0,8
Ejemplo 236	3,0	1,6
Ejemplo 60	3,0	1,0
Control comparativo B	3,0	2,4
Ejemplo 19	3,0	0,4
Control comparativo C	3,0	2,3
Ejemplo 94	3,0	1,0
Ejemplo 95	3,0	0,7
Ejemplo 61	3,0	0,4
Control comparativo D	3,0	2,0
Ejemplo 239	3,0	1,0
Ejemplo 240	3,0	1,0
Ejemplo 92	3,0	0,0
Ejemplo 59	3,0	0,2,
Ejemplo 35	3,0	1,5
Ejemplo 93	3,0	0,2
Control comparativo E	3,0	3,6
Ejemplo 101	3,0	2,6
Ejemplo 58	3,0	0,4
Control comparativo F	3,0	2,2
Ejemplo 208	3,0	0,2 •
Ejemplo 248	3,0	0,8
Ejemplo 1	3,0	0,3
Ejemplo 91	3,0	0,5

- 5 Como se indica en la Tabla 2, la sustitución del grupo guanidino en la cadena lateral de la posición 4 de un derivado de quinazolina con dichos sustituyentes tales como aquellos de los compuestos inventivos redujo significativamente la irritación primaria de la piel. Por consiguiente, es obvio que los compuestos inventivos son extremadamente útiles como preparación externa con menos irritación de la piel.

Ejemplo de prueba 3: Efecto sobre la conducta de rascado inducida por la aplicación de serotonina en ratones

5 Al área cervical y dorsal de ratones ICR macho (n = 3 a 6) de 4 a 6 semanas de vida, se le aplicaron 100 µl de una disolución obtenida disolviendo hidrocloreuro de serotonina en etanol al 0,1% (en lo sucesivo serotonina), y se contó el número de conductas de rascado con las patas traseras en el sitio de aplicación, que tenía lugar inmediatamente después de la aplicación, durante 15 minutos después de la administración con un contador. La administración de un compuesto de ensayo se llevó a cabo por aplicación en la piel, administración intravenosa o administración oral. En el caso de aplicación en la piel, el compuesto de ensayo, disuelto en etanol, se aplicó en una cantidad de 100 µl concurrentemente con serotonina. En el caso de la administración intravenosa, el compuesto de ensayo, disuelto en disolución salina fisiológica, se administró a una dosis de 10 ml/kg 5 minutos antes de la aplicación de serotonina. 10 En el caso de la administración oral, el compuesto de ensayo, disuelto en agua destilada, se administró en una dosis de 10 ml/kg 20 minutos antes de la aplicación de serotonina. El grupo control de cada ruta de administración recibió el respectivo disolvente, y los valores de la conducta de rascado se compararon entre el grupo control y el grupo del compuesto de ensayo.

15 Los resultados obtenidos por aplicación en la piel del compuesto de ensayo se indican en la Tabla 3; los resultados obtenidos por administración intravenosa del compuesto de ensayo se indican en la Tabla 4; y los resultados obtenidos por administración oral del compuesto de ensayo se indican en la Tabla 5.

[Tabla 3]

Compuesto de ensayo	Concentración (%)	Número promedio de conducta de rascado	Error estándar	Número promedio de conducta de rascado en el grupo control
Ejemplo 211	0,1	73,0	9,7	134,8
Ejemplo 212	0,1	49,8	7,8	180,3
Ejemplo 19	0,1	69,2	9,8	164,6
Ejemplo 239	0,1	55,8	13,9	134,8
Ejemplo 240	0,1	65,3	7,1	111,3
Ejemplo 92	0,1	76,3	11,7	138,3
Ejemplo 59	0,1	57,8	9,3	131,0
Ejemplo 35	0,1	69,0	5,3	168,8
Ejemplo 101	0,1	56,8	7,5	137,0
Ejemplo 58	0,1	55,5	6,8	131,0
Ejemplo 208	0,1	81,0	15,2	211,2
Ejemplo 1	0,1	57,8	6,6	101,8
Ejemplo 91	0,1	70,5	11,6	166,5

[Tabla 4]

Compuesto de ensayo	Dosis mg/kg	Número promedio de conducta de rascado	Error estándar	Número promedio de conducta de rascado en el grupo control
Ejemplo 60	3	64,0	8,5	156,3
Ejemplo 208	3	53,8	14,3	158,8

[Tabla 5]

Compuesto de ensayo	Dosis mg/kg	Número promedio de conducta de rascado	Error estándar	Número promedio de conducta de rascado en grupo control
Ejemplo 239	30	88,6	9,6	148,8
Ejemplo 240	30	95,2	6,2	229,2
Ejemplo 92	30	141,0	12,4	229,2

5 Como se indica en las Tablas 3 a 5, los compuestos inventivos suprimieron significativamente la conducta de rascado en las áreas cervical y dorsal inducida por la aplicación de serotonina. A partir de estos resultados, es obvio que el uso de los compuestos inventivos como preparación externa, como preparación para administración intravenosa o como preparación para administración oral son útiles para la comezón causada por diversas enfermedades pruríticas.

Ejemplo de prueba 4: Efecto sobre la conducta de rascado espontánea inducida por la ruptura de la capa córnea en ratones

10 Las áreas cervical y dorsal de ratones ICR macho de 5 semanas de vida se rasuraron, bajo anestesia de éter, y se rompió la capa córnea aplicando una mezcla en disolución de acetona y éter en una relación 1:1 al sitio rasurado, y luego aplicando agua destilada dos veces por día durante 10 días consecutivos. Se observó la conducta de rascado espontánea en la proximidad del sitio rasurado inducida por la ruptura de la capa córnea antes y después de la aplicación de cada fármaco de ensayo durante 30 minutos, usando un sistema de video automático, y se observó un cambio (%) en el número de conductas de rascado. Como el fármaco de ensayo, se usó un ungüento que contenía un compuesto de ensayo, y se aplicaron 50 mg en términos del ungüento al área alrededor del sitio rasurado. En este sentido, en un grupo control, se usó un ungüento de vaselina que contenían sorbitán sesquioleato (un tensoactivo) empleado como base del ungüento en una cantidad de 1%. Los resultados se indican en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Compuesto de ensayo	Concentración (%)	Relación de cambio (%)	Error estándar
Grupo control	-	100,9	16,9
Ejemplo 60	0,1	55,2	5,7
Ejemplo 94	0,1	43,9	10,2
Ejemplo 61	0,1	51,7	14,8
Ejemplo 239	0,1	47,9	11,3
Ejemplo 240	0,1	54,5	11,7
Ejemplo 92	1,0	55,9	12,4
Ejemplo 35	0,1	60,4	8,0
Ejemplo 58	0,1	67,7	15,5
Ejemplo 208	0,1	41,6	10,7

20 Como se indica en la Tabla 6, los compuestos inventivos suprimieron significativamente la conducta de rascado espontánea inducida por la ruptura de la capa córnea. A partir de estos resultados, es obvio que el uso de los compuestos inventivos como preparación externa en ungüento es también eficaz en el tratamiento de la comezón causada por xerodermia o dermatitis atópica, comezón que acompaña la diálisis y otro tipo de comezón.

25

Ejemplo de prueba 5: Toxicidad aguda en ratones

Se utilizaron ratones ICR macho de 4 a 6 semanas de vida. El compuesto inventivo se administró por vía intravenosa en una dosis de 10 ml/kg desde la vena del rabo, y luego se observó la conducta durante 2 horas. Los resultados se exponen en la Tabla 7.

5 [Tabla 7]

Compuesto de ensayo	Concentración (mg/kg)	Cambio en la conducta
Ejemplo 211	10	Ningún cambio obvio
Ejemplo 212	10	Ningún cambio obvio
Ejemplo 60	5	Ningún cambio obvio
Ejemplo 239	10	Ningún cambio obvio
Ejemplo 240	10	Ningún cambio obvio
Ejemplo 92	10	Ningún cambio obvio
Ejemplo 101	10	Ningún cambio obvio
Ejemplo 58	10	Ningún cambio obvio
Ejemplo 208	20	Ningún cambio obvio
Ejemplo 1	10	Ningún cambio obvio

Como se indica en la Tabla 7, no se observaron en absoluto cambios en los síntomas, tales como sedación, en los ratones a los que se les administró el compuesto de ensayo. Por consiguiente, la toxicidad del compuesto inventivo es extremadamente baja, y el compuesto puede usarse de modo seguro como producto farmacéutico.

10 Ejemplo de preparación 1

Se disponen 100 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1, 292 g de D-mannitol, 120 g de almidón de maíz y 28 g de hidroxipropil celulosa de baja sustitución en una secadora de granulación de lecho fluidizado (STREA; fabricada por PAUREC) y se granula pulverizando una determinada cantidad de una disolución acuosa al 5% de hidroxipropil celulosa. Después de secar y luego de moler con un triturador/molino (COMIL; fabricado por PAULEC), se mezcla allí una cierta cantidad de estearato de magnesio en una mezcladora (recipiente mezclador BOHRE Modelo MC20; fabricado por KOTOBUKI-GIKEN), y la mezcla se moldea en comprimidos con un diámetro de 7 mm y un peso de 140 mg por comprimido con una máquina compactadora de comprimidos giratoria (CORRECT 12HUK; fabricada por KIKUSUI), mediante lo cual se obtiene un comprimido que contiene 25 mg del compuesto inventivo.

Ejemplo de preparación 2

Se disponen 75 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1, 180 g de lactosa, 75 g de almidón de maíz y 18 g de carmelosa cálcica en un granuladora con agitación (granuladora vertical modelo VG-01), y se añade allí una determinada cantidad de una disolución acuosa al 5% de hidroxipropilmetil celulosa, y la mezcla se granula y se seca con una secadora de granulación de lecho fluidizado (STREA; fabricada por PAUREC) y luego se tritura con un triturador/molino (COMIL; fabricado por PAULEC). Se cargan 120 mg del material molido en una cápsula núm. 3 usando una máquina rellena de cápsulas (rellenadora de cápsulas; SHIONOGI QUALICAPS), mediante lo cual se obtiene una cápsula que contiene 25 mg del compuesto inventivo.

Ejemplo de preparación 3

Se pesan 2,5 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1 y 4,5 g de cloruro de sodio, y se añaden allí 450 ml de agua para inyección, y la mezcla se agita y disuelve, luego se ajusta hasta pH 6,5 con 0,1 mol/l de ácido clorhídrico o 0,1 mol/l de hidróxido sódico. Luego se añade agua para inyección para hacer un volumen total de 500 ml. La disolución así preparada se filtra bajo presión a través de un filtro de membrana (tamaño de poro: 0,22 µm). Luego se rellenan de manera aséptica 5,3 ml del filtrado en una ampolla de 5 ml esterilizada de color pardo, mediante lo cual se obtiene una formulación en inyección que contiene 25 mg del compuesto inventivo. El procedimiento, desde la preparación y hasta el relleno, se realiza de modo aséptico.

35

Ejemplo de preparación 4

Se disuelven 99,75 g de WITEPSOL H-15 (fabricado por HIRTH) a 45°C y se añaden allí 0,25 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1, y se dispersa agitando. La dispersión resultante se infundiona en un molde para supositorios de 1 g mientras se presta atención a prevenir la deposición a una alta temperatura, se solidifica y se saca del molde, mediante lo cual se obtiene un supositorio que contiene 25 mg del compuesto inventivo.

Ejemplo de preparación 5

Se pesan 0,5 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1, 5,2 g de dihidrógeno fosfato sódico, 11,9 g de monohidrógeno fosfato sódico, 2,5 g de cloruro de sodio y 0,3 g de cloruro de benzalconio, y se añaden allí 950 ml de agua purificada, y la mezcla se agita y disuelve. Luego se añade agua purificada para componer un volumen total de 1000 ml. La disolución así preparada se filtra bajo presión a través de un filtro de membrana (tamaño de poro: 0,2 µm). Luego se rellenan asépticamente 5 ml del filtrado en un frasco para gotas oculares de 5 ml, mediante lo cual se obtiene una gota ocular (5 ml) que contiene 0,5 mg/ml del compuesto inventivo. El procedimiento, desde la preparación hasta el relleno, se realiza de modo aséptico.

Ejemplo de preparación 6

Se pesan 80 g de aceite de oliva, 15 g de alcohol cetílico y 15 g de alcohol estearílico, y la mezcla se agita y disuelve mientras se calienta hasta 70°C en un baño de agua (fase oleosa). Por separado, se pesa 1 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1, 10 g de Polysolvate 80, 5 g de laurilsulfato sódico, 0,25 g de parahidroxibenzoato de metilo, 0,15 g de parahidroxibenzoato de propilo y 880 g de agua purificada, y la mezcla se agita y disuelve mientras se calienta hasta 70°C en un baño de agua (fase acuosa). La fase oleosa y la fase acuosa se disponen en un aparato emulsionante a vacío y luego la mezcla se emulsiona mientras se agita a alta velocidad en un homomezclador a 70°C a vacío. Luego la emulsión resultante se enfría con agua a 35°C mientras se agita a baja velocidad. Después se rellenan 50 ml de la emulsión resultante en un recipiente para lociones de 50 ml, mediante lo cual se obtiene una loción (50 ml) que contiene 1,0 mg/ml del compuesto inventivo.

Ejemplo de preparación 7

Se pesan 250 g de vaselina blanca, 250 g de alcohol estearílico y 40 g de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60, y la mezcla se agita y disuelve mientras se calienta a 70°C en un baño de agua (fase oleosa). Por separado, se pesan 1 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1, 120 g de propilenglicol, 0,25 g de parahidroxibenzoato de metilo, 0,15 g de parahidroxibenzoato de propilo y 340 g de agua purificada, y la mezcla se agita y disuelve mientras se calienta a 70°C en un baño de agua (fase acuosa). La fase oleosa y la fase acuosa se disponen en un aparato agitador y mezclador a vacío y luego la mezcla se emulsiona mientras se agita a 70°C bajo vacío. Se obtiene un ungüento enfriando la emulsión resultante y agitando lentamente hasta que la emulsión solidifica, luego se rellena en un frasco de ungüento de 10 g o en un tubo de ungüento de 10 g, mediante lo cual se obtiene un ungüento que contiene 1,0 mg/g del compuesto inventivo.

Ejemplo de preparación 8

Se pesan 110 g de gelatina, 25 g de alcohol polivinílico y 10 g de metilcelulosa y se mezclan para obtener un polvo mixto. Después se añaden allí 13 g de glicerina, y el polvo se dispersa allí usando una mezcladora de tamaño pequeño. Después se añaden 100 g de agua purificada, y la mezcla se disuelve allí mientras se calienta hasta 60°C. Luego se añaden 85 g de caolina y se dispersan a 60°C. Se añade una dispersión obtenida separadamente mezclando 20 g de glicerina con 5 g de poliacrilato sódico, y se disuelve y dispersa a 60°C. Luego se añaden 15 g de polibuteno y se dispersan allí a 60°C. A la dispersión se le añaden 0,5 g del compuesto inventivo del Ejemplo 1 y se dispersan a 50°C obteniendo así una pasta. Después la pasta se esparce sobre un soporte (tela no tejida) (100 g/700 cm²), y luego el soporte recubierto se cubre con un revestimiento de película de polietileno (50 µm) y se corta, mediante lo cual se obtiene una preparación adhesiva. El compuesto inventivo está contenido en una cantidad de 1 mg en 7 cm² de la preparación adhesiva.

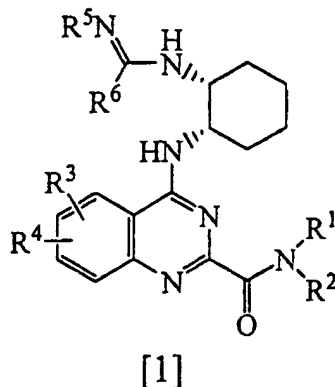
45 Aplicabilidad industrial

Como se describió anteriormente, el compuesto inventivo tiene una acción fuertemente supresora de la conducta de rascado, menos irritación de la piel y ninguna sensibilización de la piel, y por lo tanto, es extremadamente útil como preparación externa. Además, el compuesto inventivo tiene acción supresora de la conducta de rascado no solamente por aplicación a la piel, sino también por administración intravenosa, administración subcutánea y por administración oral y, por lo tanto, es extremadamente útil como medicamento en otra forma de dosificación.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina representado por la siguiente fórmula general [1] o su sal farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula química 1]



5

en la que R¹ representa hidrógeno o alquilo;

R² representa hidrógeno, alcoxi, tetrahidropiraniolo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo o alquilo, en donde el alcoxi, tetrahidropiraniolo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo y alquilo pueden estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en (1) alcoxi, (2) halógeno, (3) alcoxialquilo, (4) hidroxilo, (5) alquiltio, (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (7) un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 a 7 miembros que puede estar sustituido con acilo y contiene uno a tres átomos de nitrógeno, y (8) fenilo que puede estar sustituido con halógeno o alcoxi;

10

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representa cada uno hidrógeno, alquilo, alcoxi o halógeno;

R⁵ se combina con R⁶ para representar alquileo, o representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo, fenilo o alcoxi, en donde el alquileo puede estar sustituido con hidroxilo u oxo, y puede estar condensado con un anillo benceno; el alquilo, fenilo y alcoxi representado por R⁵ puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquiltio y halógeno; y

15

R⁶ representa (1) alquilo, (2) cicloalquilo, (3) fenilo, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o (5) -N (R⁶¹) (R⁶²), en donde el alquilo, cicloalquilo, fenilo y el grupo heterocíclico aromático pueden estar sustituidos con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en (1) alcoxi, (2) hidroxilo, (3) fenilo, (4) piridilo, (5) furilo, (6) halógeno y (7) N,N-dialquilamino; R⁶¹ se combina con R⁶² para representar -O-(CH₂)_n-, o representa hidrógeno o alquilo; R⁶² representa hidrógeno o alcoxi que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquiltio y halógeno; n representa un entero entre 3 y 5;

20

25

la excepción es un compuesto en el que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es -NH₂.

2. El derivado de quinazolina o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que

R⁵ se combina con R⁶ para representar alquileo o es hidrógeno, alquilo, fenilo o alcoxi, en donde el alquileo puede estar sustituido con hidroxilo u oxo, y puede condensarse con un anillo benceno; y

R⁶ es (1) alquilo, (2) cicloalquilo, (3) fenilo o (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el alquilo, cicloalquilo, fenilo y grupo heterocíclico aromático puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en (1) alcoxi, (2) hidroxilo, (3) fenilo, (4) piridilo, (5) furilo, (6) halógeno y (7) N,N-dialquilamino.

30

3. El derivado de quinazolina o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que

R² es hidrógeno, tetrahidropiraniolo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo o alquilo, en donde el tetrahidropiraniolo, fenilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo y alquilo puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en (1) alcoxi, (2) halógeno, (3) hidroxilo y (4) alquiltio;

35

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo o halógeno;

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquiltio y halógeno; y

R⁶ es -N(R⁶¹)(R⁶²), en donde R⁶¹ se combina con R⁶² para formar -O-(CH₂)_n, en donde n representa un entero de 3 a 5, o es hidrógeno o alquilo; R⁶² es hidrógeno o alcoxi que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquiltio y halógeno;

la excepción es un compuesto en el que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es -NH₂.

4. El derivado de quinazolina o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 2, en el que

R² es (1) hidrógeno, (2) alcoxi, (3) tetrahidropirano, (5) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, alcoxialquilo e hidroxilo, (6) (cicloalquil)alquilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxialquilo e hidroxilo o (7) alquilo;

R⁵ se combina con R⁶ para representar alquilo o es hidrógeno, alquilo, fenilo o hidroxilo, donde el alquilo puede estar sustituido con hidroxilo u oxo, y puede condensarse a un anillo benceno; y

R⁶ representa (1) alquilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, hidroxilo, N,N-dialquilamino, fenilo, piridilo y furilo, (2) cicloalquilo, (3) fenilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, halógeno y N,N-dialquilamino o (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

5. El derivado de quinazolina o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, en el que

R² es (1) hidrógeno, (2), tetrahidropirano, (4) cicloalquilo que puede estar sustituido con alcoxi, (5) (cicloalquil)alquilo o (6) alquilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi y alquiltio;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo o halógeno;

R⁵ es (1) hidrógeno, (2) hidroxilo o (3) alquilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alquiltio y halógeno; y

R⁶ es -N(R⁶¹)(R⁶²), donde R⁶¹ se combina con R⁶² para formar -O-(CH₂)_n, donde n es un entero de 3 a 5, o es hidrógeno o alquilo;

R⁶² es hidrógeno o alcoxi;

con excepción de los compuestos en los que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es -NH₂.

6. El derivado de quinazolina o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos (1) a (15):

(1) 4-[(1S,2R)-2-(etanimidamino)ciclohexil]amino-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida

(2) N-(2,2-dimetilpropil)-4-[(1S,2R)-2-[(2-metoxi-2-metilpropanimidamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(3) 4-[(1S,2R)-2-[(3-metoxipropanimidamino)ciclohexil]amino]-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(4) 4-[(1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidamino)ciclohexil]amino]-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(5) 4-[(1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidamino)ciclohexil]amino]-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(6) 4-[(1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidamino)ciclohexil]amino]-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(7) N-(2-etoxietil)-4-[(1S,2R)-2-[(3-hidroxiopropanimidamino)ciclohexil]amino]-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(8) 4-[(1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidamino)ciclohexil]amino]-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(9) 4-[(1S,2R)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropanimidamino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

(10) 4-[(1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidamino)ciclohexil]amino]-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,

- (11) 4-[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino}-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (12) 4-[(1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil]amino}-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (13) 4-[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino}-N-(2-etoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (14) N-(2-etoxietil)-4-[(1S,2R)-2-[(2-metoxietanimidoil)amino]ciclohexil]amino}-6-metilquinazolin-2-carboxamida, y
- 5 (15) 4-[(1S,2R)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil]amino}-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida.
7. El derivado de quinazolina o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos (1) a (14):
- (1) 4-[(1S,2R)-2-[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- 10 (2) 4-[(1S,2R)-2-[amino(metoxiimino)metil] amino]ciclohexil]amino}-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (3) 4-[(1S,2R)-2-[amino(hidroxiimino)metil] amino]ciclohexil]amino}-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (4) 4-[(1S,2R)-2-[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(ciclopropilmetil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (5) 4-[(1S,2R)-2-[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-isopropil-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- 15 (6) 4-[(1S,2R)-2-[(imino[metoxi(metil)amino]metil]amino]ciclohexil]amino}-N-isobutil-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (7) 4-[(1S,2R)-2-[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (8) 4-[(1S,2R)-2-[amino(hidroxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(3-metoxipropil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- 20 (9) 4-[(1S,2R)-2-[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(2-etoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (10) 4-[(1S,2R)-2-[amino(etoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (11) 4-[(1S,2R)-2-[(amino[(2-metoxietoxi)imino]metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- 25 (12) 4-[(1S,2R)-2-[(amino[(2-fluoroetoxi)imino]metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida,
- (13) 4-[(1S,2R)-2-[(amino[[2-(metiltio)etoxi]imino]metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida, y
- 30 (14) 4-[(1S,2R)-2-[amino(metoxiimino)metil]amino]ciclohexil]amino}-N-(2-metoxietil)-6-metilquinazolin-2-carboxamida.
8. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de quinazolina o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como ingrediente activo.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que se utiliza para suprimir la comezón.