

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 946**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 239/94** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 491/10** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2009 E 09774296 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2318378**

54 Título: **Derivados de quinazolina**

30 Prioridad:

**30.06.2008 US 164610**

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

**14.02.2014**

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA ENTERPRISES  
LIMITED (100.0%)  
Offshore Group Chambers P.O. Box CB-12751  
Nassau, BS**

72 Inventor/es:

**ZHANG, WEIHAN;  
SU, WEI-GUO;  
YANG, HAIBIN;  
CUI, YUMIN;  
REN, YONGXIN y  
YAN, XIAOQIANG**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 442 946 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina

## 5 ANTECEDENTES

10 El enlace del factor de crecimiento epidérmico (EGF) con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) activa la actividad de la tirosina quinasa y de esta manera desencadena las reacciones que llevan a la proliferación celular. La sobreexpresión e hiperactividad del EGFR podría resultar en la división celular incontrolada - una predisposición para el cáncer. Ver, por ejemplo, Science, 2004, 304:1497-1500.

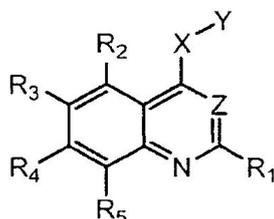
Los compuestos que inhiben la sobreexpresión y la hiperactividad del EGFR son por lo tanto candidatos potenciales para tratar el cáncer.

15 La EP 566226 divulga derivados de anilino-quinazolina útiles como inhibidores de la tirosina quinasa y para el tratamiento del cáncer. La WO96/09294 describe quinolinas y quinazolinas sustituidas para el tratamiento de la psoriasis, alergias o, por ejemplo, cáncer.

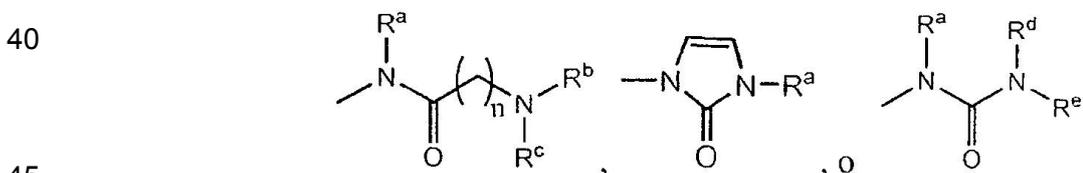
## 20 RESUMEN

Esta invención se basa en el descubrimiento de que un número de compuestos de quinazolina inhiben la actividad del EGFR.

25 Un aspecto de esta invención se refiere al compuesto de la fórmula siguiente:



35 en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub>, es independientemente H, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, alquiltio, alquilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, carbonilamino, sulfonilamino, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es



40 en la que n es 1, 2, 3, 4, ó 5; cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup>, es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, no saturado o aromático que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y cada uno de R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup>, es independientemente H, alquilo, alqueno, o alquino; o R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo aromático de 3-12 miembros saturado, no saturado o aromático que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y el otro de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es H, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, alquiltio, alquilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, carbonilamino, sulfonilamino, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; X es O, S o NR<sup>f</sup>, en donde R<sup>f</sup> es H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; Y es fenilo sustituido con alquino, o fusionado con otro anillo de 3-8 miembros; y Z es N o C-CN.

55 En referencia a la fórmula anterior, un subconjunto de los compuestos presenta que uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

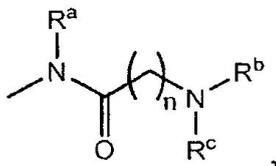


en la que n es 1 y cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup>, es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

5

Otro subconjunto de los compuestos presenta que uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

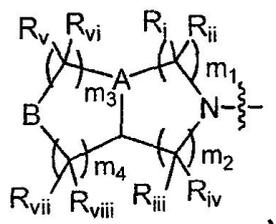
10



15

en la que n es 1 ó 2; R<sup>a</sup> es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; y R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, no saturado o aromático que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En algunos de los compuestos, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo bicíclico de la fórmula siguiente:

20



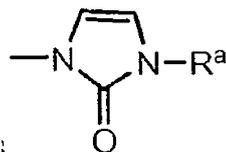
25

30

en la que cada uno de m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, m<sub>3</sub>, y m<sub>4</sub> es independientemente, 0, 1, 2 ó 3; A es N o CR; B es NR o CRR', cada uno de R y R' siendo independientemente H, alquilo o halo; y cada uno de R<sub>i</sub>, R<sub>ii</sub>, R<sub>iii</sub>, R<sub>iv</sub>, R<sub>v</sub>, R<sub>vi</sub>, R<sub>vii</sub> y R<sub>viii</sub> es independientemente H, alquilo o halo.

Todavía otro subconjunto de los compuestos presenta que uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

35



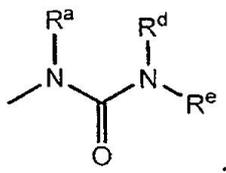
40

en la que R<sup>a</sup> es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

45

Todavía otro subconjunto de los compuestos presenta que uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

50

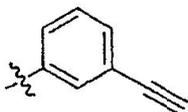


55

en la que R<sup>a</sup> es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y cada uno de R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> es independientemente H, alquilo, alqueno o alquino; o R<sup>a</sup> es H, alquilo, alqueno o alquino; y R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, no saturado o aromático que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Otro subconjunto adicional de los compuestos presenta que X es O, NH, o N-CH<sub>3</sub>; Z es N; o Y es

60



65

El término "alquilo" en la presente se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, y t-butilo. El término "alcoxi" se refiere aun -O-alquilo.

5 El término "alqueno" en la presente se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado  $C_{2-10}$  que contiene uno o más enlaces dobles C=C. Ejemplo de grupos alqueno incluyen, pero no están limitados a, vinilo, 2-propeno y 2-butenilo.

10 El término "alquino", en la presente se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado  $C_{2-10}$ , que contiene uno o más enlaces triples C≡C. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no están limitados a, etino, 2-propino, y 2-butino.

15 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos, tricíclico de 14 carbonos aromático en donde cada anillo puede tener de 1 a 4 sustituyentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, y antraceno.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado y parcialmente no saturado que tiene de 3 a 12 carbonos. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (como O, N o S). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirimidilo, tienilo, quinolinilo, indolilo, y tiazolilo. El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

30 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (como O, N, o S). Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, y tetrahidrofurano. El heterocicloalquilo puede ser un anillo sacárido, por ejemplo, glucosilo.

35 Los alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y alcoxi mencionados en la presente incluyen tanto fracciones sustituidas como no sustituidas. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no están limitados a, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, mercapto, alcoxicarbonilo, amido, carboxi, alcanosulfonilo, alquilcarbonilo, carbamido, carbamilo, carboxilo, tioureido, tiocianato, sulfonamido, alquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, en los que el alquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser sustituidos adicionalmente.

40 Los compuestos de quinazolina descritos anteriormente incluyen sus sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables, si es aplicable.

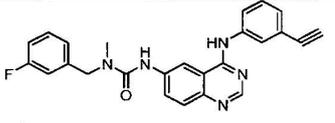
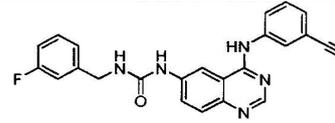
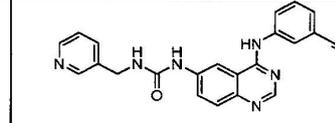
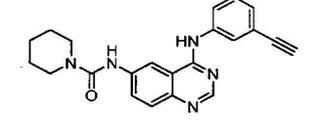
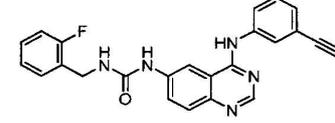
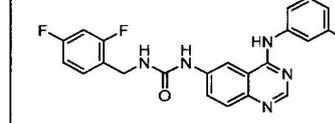
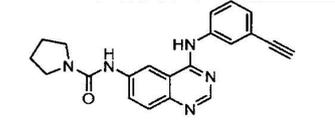
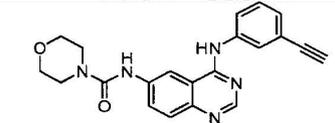
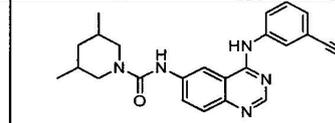
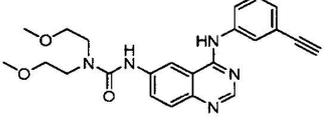
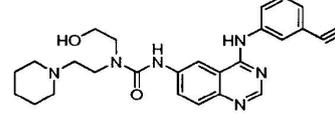
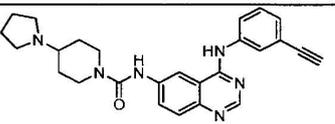
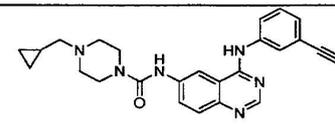
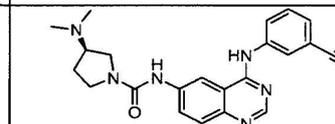
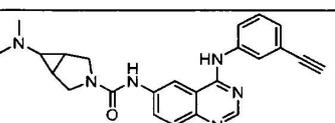
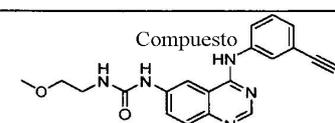
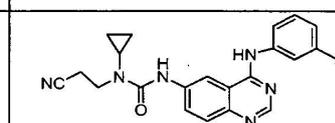
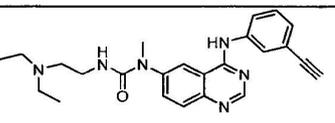
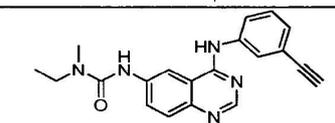
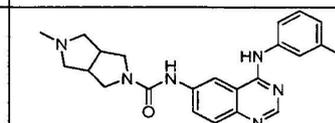
45 Ejemplos de los compuestos de esta invención se muestran a continuación en los Ejemplos 1-80, 84-91, 93-101, 103, 104 y 106-170. Los ejemplos 81-83, 92, 102 y 105 se proporcionan solamente por referencia.

50

55

60

65

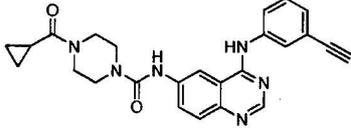
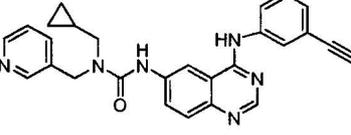
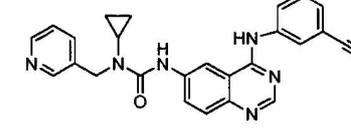
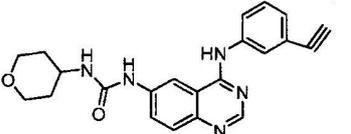
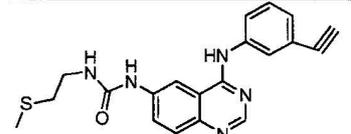
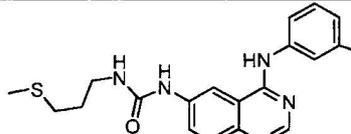
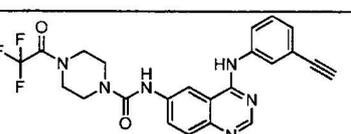
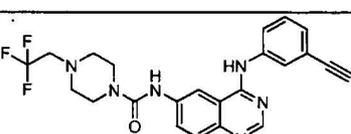
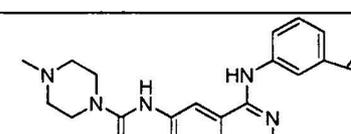
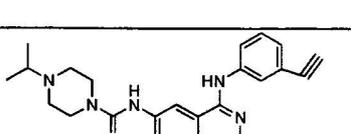
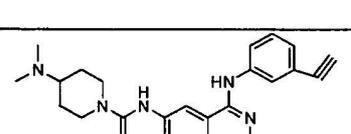
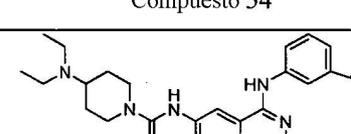
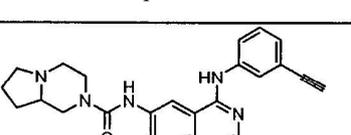
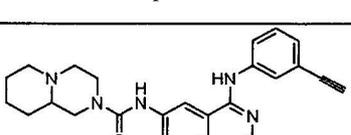
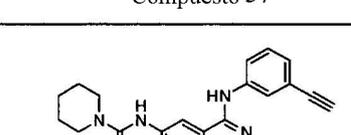
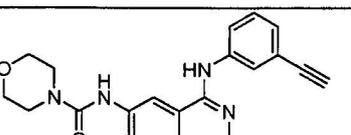
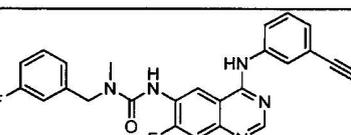
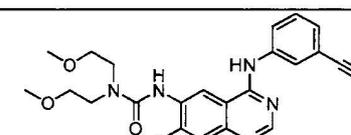
5	 <p>Compuesto 1</p>	 <p>Compuesto 2</p>	 <p>Compuesto 3</p>
10	 <p>Compuesto 4</p>	 <p>Compuesto 5</p>	 <p>Compuesto 6</p>
15	 <p>Compuesto 7</p>	 <p>Compuesto 8</p>	 <p>Compuesto 9</p>
20	 <p>Compuesto 10</p>	 <p>Compuesto 11</p>	 <p>Compuesto 12</p>
25	 <p>Compuesto 13</p>	 <p>Compuesto 14</p>	 <p>Compuesto 15</p>
30	 <p>Compuesto 16</p>	 <p>Compuesto 17</p>	 <p>Compuesto 18</p>
35	 <p>Compuesto 19</p>	 <p>Compuesto 20</p>	 <p>Compuesto 21</p>

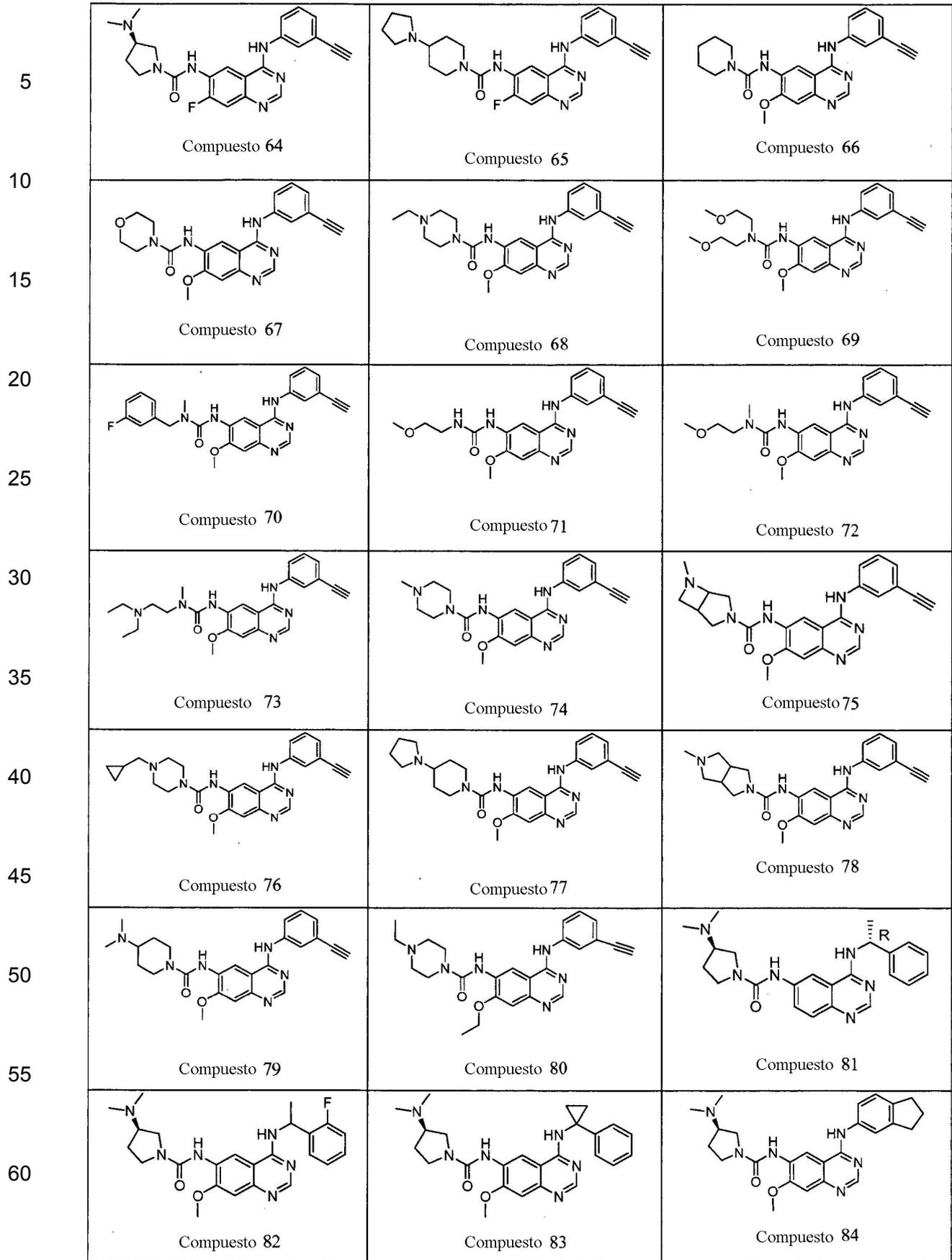
55

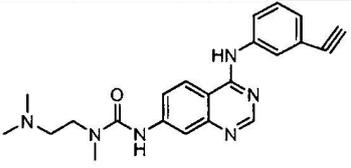
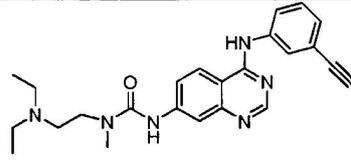
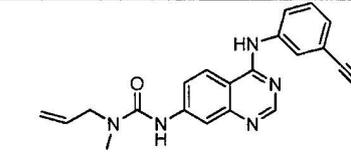
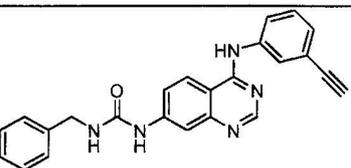
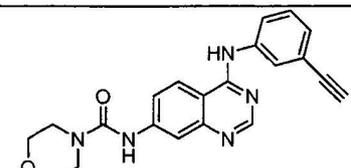
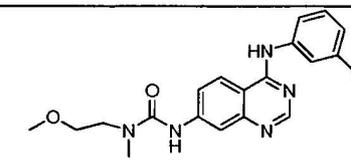
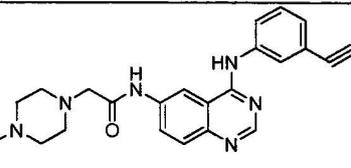
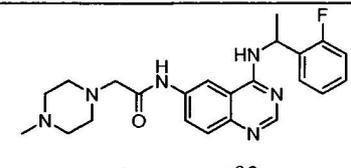
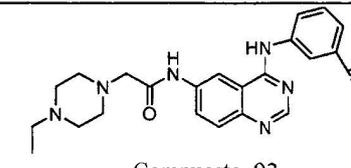
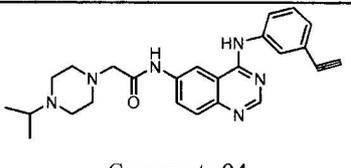
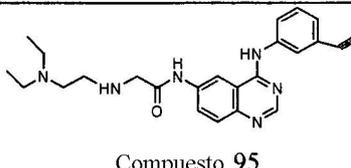
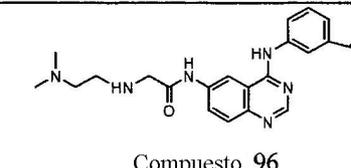
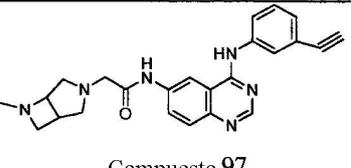
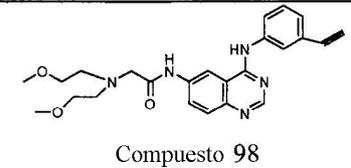
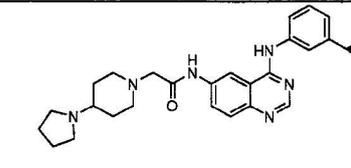
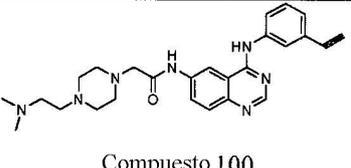
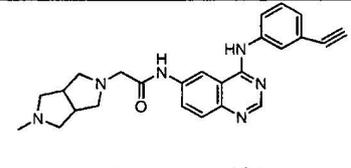
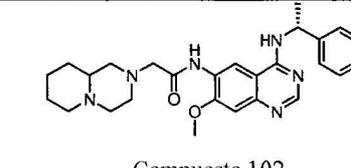
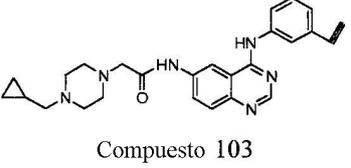
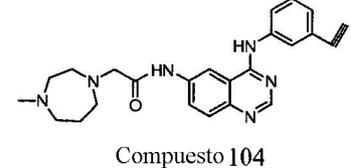
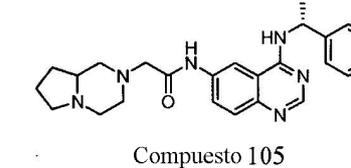
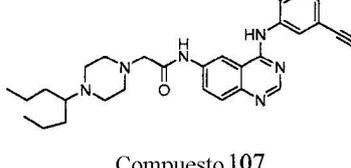
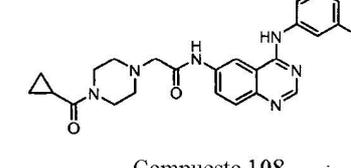
60

65

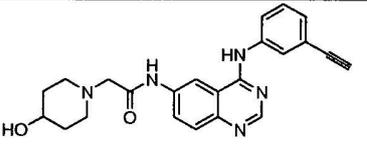
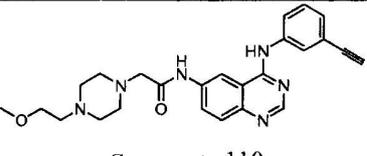
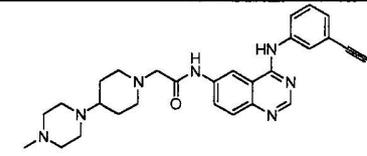
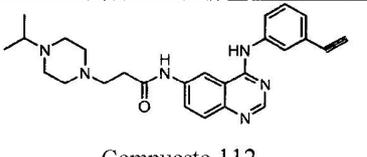
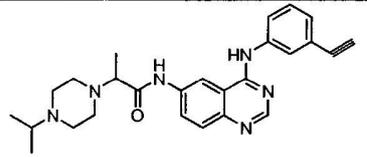
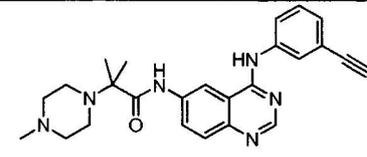
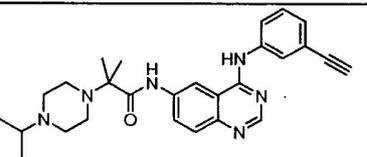
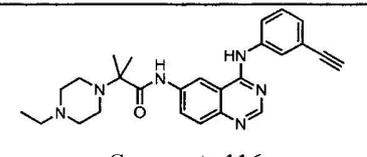
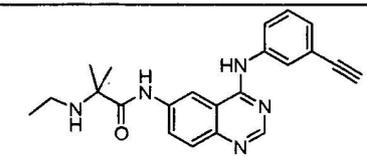
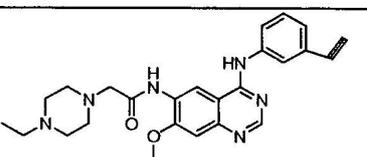
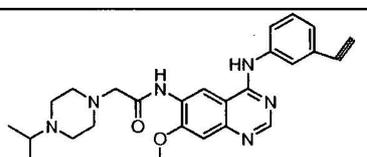
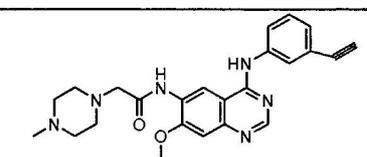
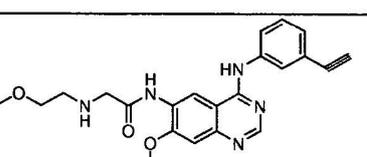
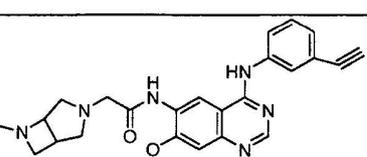
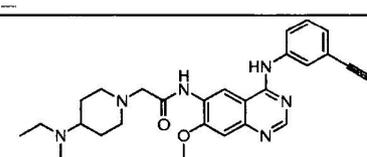
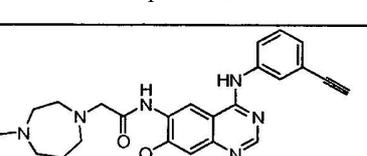
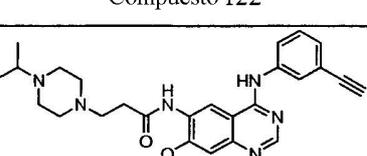
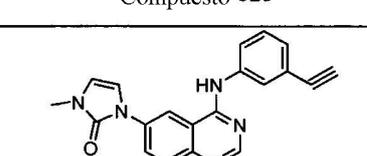
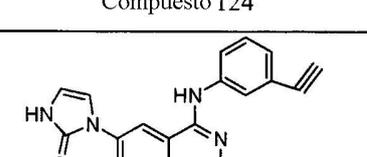
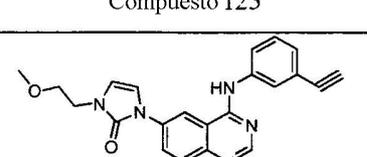
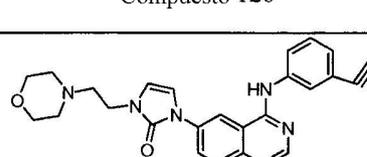
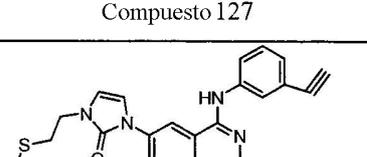
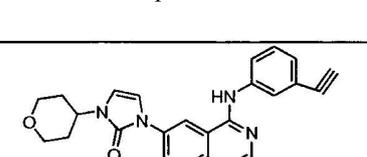
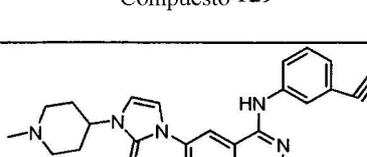


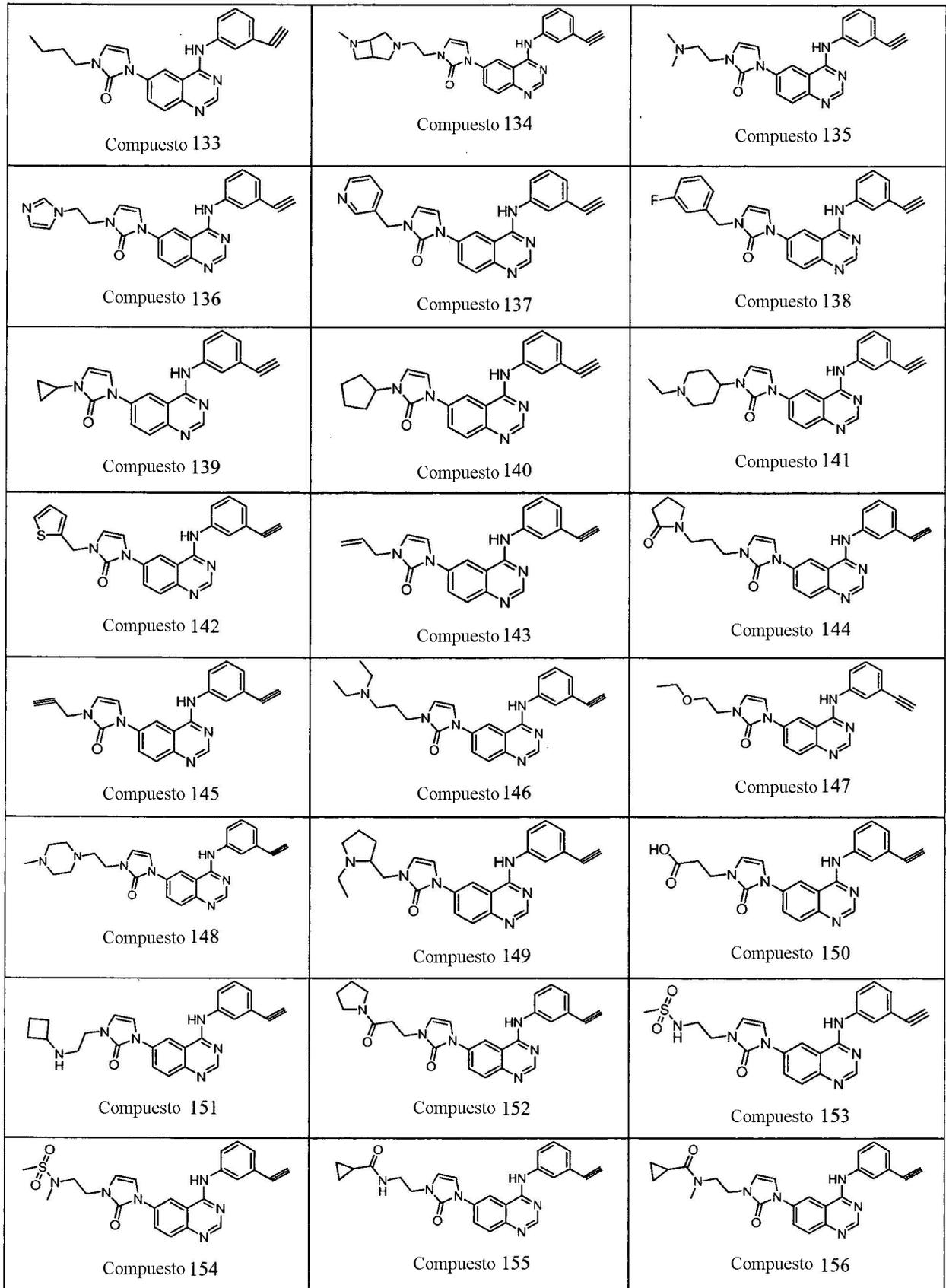
5			
	Compuesto 43	Compuesto 44	Compuesto 45
10			
15	Compuesto 46	Compuesto 47	Compuesto 48
20			
25	Compuesto 49	Compuesto 50	Compuesto 51
30			
35	Compuesto 52	Compuesto 53	Compuesto 54
40			
45	Compuesto 55	Compuesto 56	Compuesto 57
50			
55	Compuesto 58	Compuesto 59	Compuesto 60
60			
65	Compuesto 61	Compuesto 62	Compuesto 63

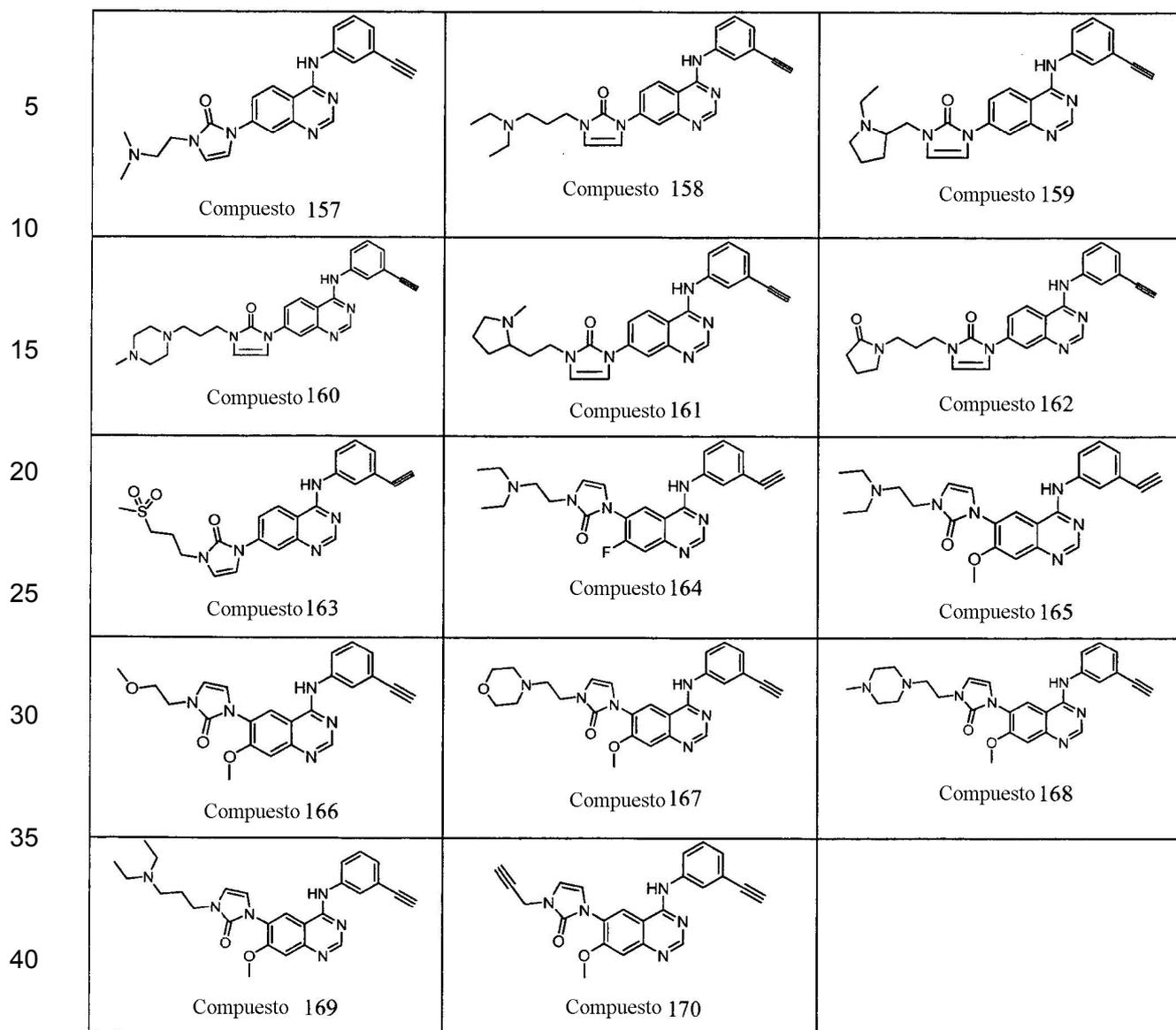


5	 <p>Compuesto 85</p>	 <p>Compuesto 86</p>	 <p>Compuesto 87</p>
10	 <p>Compuesto 88</p>	 <p>Compuesto 89</p>	 <p>Compuesto 90</p>
15	 <p>Compuesto 91</p>	 <p>Compuesto 92</p>	 <p>Compuesto 93</p>
20	 <p>Compuesto 94</p>	 <p>Compuesto 95</p>	 <p>Compuesto 96</p>
25	 <p>Compuesto 97</p>	 <p>Compuesto 98</p>	 <p>Compuesto 99</p>
30	 <p>Compuesto 99</p>	 <p>Compuesto 100</p>	 <p>Compuesto 101</p>
35	 <p>Compuesto 102</p>	 <p>Compuesto 103</p>	 <p>Compuesto 104</p>
40	 <p>Compuesto 105</p>	 <p>Compuesto 106</p>	 <p>Compuesto 107</p>
45	 <p>Compuesto 108</p>	 <p>Compuesto 109</p>	 <p>Compuesto 110</p>

65

5	 Compuesto 109	 Compuesto 110	 Compuesto 111
10	 Compuesto 112	 Compuesto 113	 Compuesto 114
15	 Compuesto 115	 Compuesto 116	 Compuesto 117
20	 Compuesto 118	 Compuesto 119	 Compuesto 120
25	 Compuesto 121	 Compuesto 122	 Compuesto 123
30	 Compuesto 124	 Compuesto 125	 Compuesto 126
35	 Compuesto 127	 Compuesto 128	 Compuesto 129
40	 Compuesto 130	 Compuesto 131	 Compuesto 132
45			
50			
55			
60			
65			





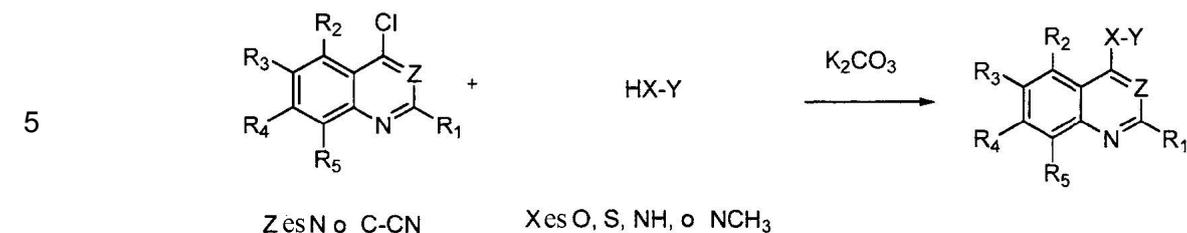
Otro aspecto de esta invención se refiere a un método de tratar el cáncer. El método incluye administrar a un sujeto que tiene cáncer una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de quinazolina de esta invención. Los ejemplos de cáncer a ser tratados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer de hueso y leucemia.

También dentro del ámbito de esta invención están (1) una composición que contiene uno o más de los compuestos de quinazolina descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento del cáncer, y (2) el uso de uno o más de los compuestos de quinazolina para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Los detalles de una o más de las realizaciones de la invención se exponen en la descripción siguiente. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán aparentes de la descripción y de las reivindicaciones.

#### DESCRIPCION DETALLADA

Los compuestos de quinazolina de esta invención pueden ser sintetizados de materiales de partida comercialmente disponibles por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, como se muestra en el esquema siguiente, se puede acoplar un derivado de 4-cloro-quinazolina adecuado con un compuesto de benceno para obtener un compuesto de esta invención.



El compuesto así obtenido puede ser modificado adicionalmente en sus posiciones periféricas para proporcionar otros compuestos de esta invención.

15 Las transformaciones químicas sintéticas útiles en la sintetización de compuestos de quinazolina deseables se describen, por ejemplo, en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

20 Antes del uso, los compuestos pueden ser purificados por cromatografía en columna, cromatografía líquida de alto rendimiento, cristalización u otros métodos adecuados.

25 Los compuestos de quinazolina de esta invención, cuando entran en contacto con el EGFR, inhiben la actividad de este receptor. Una cantidad efectiva de uno o más de estos compuestos puede por lo tanto ser usada para tratar cánceres que están asociados con la sobreexpresión y sobre-actividad del EGFR.

30 El término "una cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto de quinazolina que se requiere para conferir el efecto pretendido en el sujeto. Las cantidades efectivas pueden variar, como se reconocerá por aquellos expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración, uso de excipientes, y la posibilidad de co-utilización con otros agentes. El término "tratar" se refiere a administrar uno o más de los compuestos de quinazolina anteriormente descritos a un sujeto que tienen cáncer, o tiene un síntoma de cáncer, o tiene una predisposición al cáncer, con el propósito de curar, sanar, mitigar, aliviar, remediar, aminorar, mejorar, o afectar al cáncer, los síntomas del cáncer, o la predisposición hacia el cáncer.

35 Para practicar este método, se puede administrar una composición que tiene uno o más de los compuestos de quinazolina de esta invención oralmente, parenteralmente, por aerosol de inhalación, o por un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente incluye inyección o técnicas de infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

40 Una composición oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero no limitada a, comprimidos, cápsulas, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. Los portadores comúnmente usados para comprimidos incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, también son típicamente añadidos a los comprimidos. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran oralmente suspensiones o emulsiones acuosas, el ingrediente activo puede estar suspendido o disuelto en una fase aceitosa combinada con agentes emulsionantes o suspensores. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

45 Se puede formular una composición inyectable estéril (por ejemplo, suspensión acuosa u oleaginoso) de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (como por ejemplo Tween 80) y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los se emplean convencionalmente como un medio solvente o de suspensión aceites fijos estériles (por ejemplo, mono- o di-glicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares.

50 Se puede formular una composición tópica en forma de un aceite, crema, loción, pomada y similares. Los portadores adecuados para la composición incluyen aceites vegetales y minerales, vaselina blanca (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcoholes de alto peso molecular (mayor de C12). Los portadores preferidos son aquellos en los que el ingrediente activo es soluble. También se pueden incluir

emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como agentes que proporcionan color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, se pueden emplear potenciadores de penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Ejemplos de dichos potenciadores se pueden encontrar en las Patentes U.S. 3.989.816 y 4.444.762. Las cremas son preferiblemente formuladas de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja auto-emulsionante y agua en la que el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite, como aceite de almendra, se mezcla. Un ejemplo de dicha crema es una que incluye alrededor de 40 partes de agua, alrededor de 20 partes de cera de abeja, alrededor de 40 partes de aceite mineral y alrededor de 1 parte de aceite de almendra. Las pomadas pueden ser formuladas mezclando una solución del ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de almendra, con parafina blanda caliente y permitiendo que la mezcla enfríe. Un ejemplo de dicha pomada es una que incluye alrededor del 30% por peso de almendra y alrededor del 70% por peso de parafina blanda blanca.

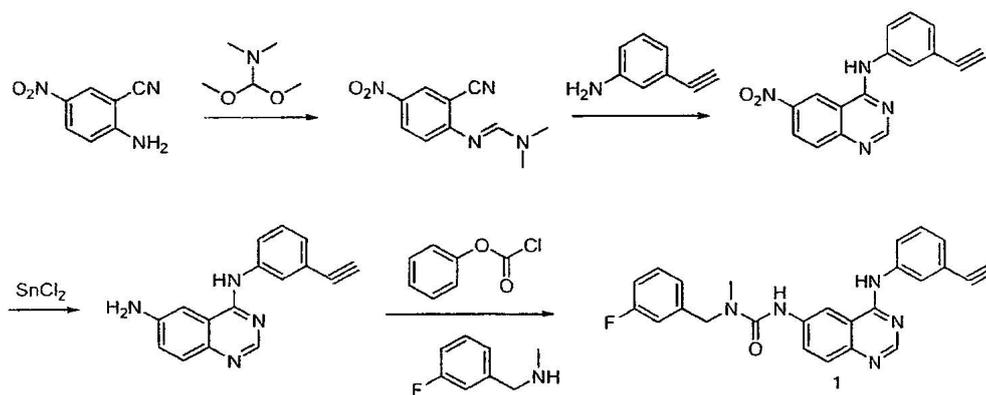
Un portador en una composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con ingredientes activos de la formulación (y preferiblemente, capaz de estabilizarla) y no perjudicial para el sujeto a ser tratado. Por ejemplo, los agentes solubilizantes, como las ciclodextrinas (que forman complejos más solubles, específicos con uno o más de los compuestos de quinazolina activos del extracto). Se pueden utilizar como excipientes farmacéuticos para la administración de los ingredientes activos. Ejemplos de otros portadores incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y D&C Amarillo #10.

Se pueden usar ensayos *in vitro* adecuados para evaluar de forma preliminar la eficacia de los compuestos de quinazolina anteriormente descritos para inhibir la actividad del EGFR. Los compuestos pueden ser además examinados para su eficacia para tratar cánceres por ensayos *in vivo*. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados a un animal (por ejemplo, un modelo de ratón) que tenga cáncer y entonces se obtienen sus efectos terapéuticos. En base a los resultados, también se puede determinar un intervalo de dosificación apropiado y una vía de administración.

Sin elaboración adicional, se cree que la descripción anterior ha hecho posible adecuadamente la presente invención. Los siguientes ejemplos específicos han de ser interpretados, por lo tanto, como meramente ilustrativos y no limitativos del resto de la divulgación en modo alguno. Los ejemplos 81-83, 102 y 105 se proporcionan sólo por referencia.

Ejemplo 1: Síntesis de 1-(3-fluorobencil)-3-(4-(3-etinilfenilamino) quinazolina-6-il)-1-metilurea (Compuesto 1)

Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 1:



A una solución de 5-nitroantranilonitrilo (1.00 g, 6.13 mmol) en dioxano (25 mL) se le añadió dimetilformamida dimetilacetal (0.88 g, 7.36 mmol). Después de agitarse a 100° C durante 2 horas, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se refrigeró. El precipitado se filtró, se lavó con éter frío varias veces, y se secó al vacío para dar 1.30 g (97%) del producto (E)-N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina como un sólido amarillo.

Una mezcla de (E)-N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina (1.00 g, 4.58 mmol) y 3-aminofenilacetileno (0.64 g, 5.49 mmol) en HOAc (15 mL) se agitó a 100° C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con éter, y se secó al vacío para dar 1.23 g (93%) de N-(3-etinilfenil)-6-nitroquinazolina-4-amina como un sólido amarillo.

Una mezcla de N-(3-etinilfenil)-6-nitroquinazolina-4-amina (1.00 g, 3.45 mmol) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (3.10 g, 13.8 mmol) en acetato de etilo (35 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de que su pH fuera ajustado a 9-10 con un 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso, la mezcla se sometió a extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y H<sub>2</sub>O y se secaron. El solvente fue

retirado bajo presión reducida para proporcionar 0.79 g (89%) de N4-(3-etinilfenil) quinazolina-4,6-diamina como un sólido amarillo.

5 A una solución de N4-(3-etinilfenil) quinazolina-4,6-diamina (100 mg, 0.38 mmol) en DMF (2 mL) que contenía piridina (37  $\mu$ L, 0.46 mmol) se le añadió clorofornato de fenilo (49  $\mu$ L, 0.38 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió (3-fluorobencil) metilamina (52.9 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 80° C durante 1 hora. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron con una columna de sílice para dar el Compuesto 1 como un sólido amarillo en un rendimiento del 86%.

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, J=8Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 2.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.0Hz, 2.4Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0Hz 1H), 7.41~7.37 (m, 3H), 7.13~7.10 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.03 (s, 3H) ; MS (m/e) : 426 (M+1) .

### 15 Ejemplos 2-59: Síntesis de los Compuestos 2-59

Los compuestos 2-59 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

#### 20 Compuesto 2:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H) 8.43 (d, J = 8Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (t, J = 2.4Hz, 1H), 7.82 (t, J = 2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.42~7.36 ( m, 3H), 7.09~7.06 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.53 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 412 (M+1) .

#### 25 Compuesto 3:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.42 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.2Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.35 (t, J = 2.4Hz, 1H), 7.32~6.88 ( m, 5H), 6.80 (d, J = 2.0Hz 1H), 6.68 ( d, J = 2.4Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 395 (M+1) .

30

#### Compuesto 4:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) : 9.68 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (t, J = 2.0Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8Hz, 1H), 7.40 (t, J = 3.6Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.46 (s, 4H), 1.53 (s, 6H) ; MS (m/ e) : 372 (M+1) .

35

#### Compuesto 5:

[  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H) 8.43 (d, J = 8Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (t, J = 2.4Hz, 1H), 7.82 (t, J = 2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.42~7.36 ( m, 3H), 7.09~7.06 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.53 (s, 1H) ; MS (mle) : 412 (M+1) .

40

#### Compuesto 6:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.79 (s, 1H) 8.43 (d, J = 8Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (t, J = 2.4Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.42~7.36 ( m, 3H), 7.09~7.06 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.53 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 430 (M+1) .

45

#### Compuesto 7:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.57 (d, J = 10.8Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 20Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.49 (s, 4H), 1.86 (s, 4H) ; MS (m/ e) : 358 (M+1) .

50

#### 55 Compuesto 8:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.65 (t, J = 4.4Hz, 4H), 3.51 (t, J = 4.8Hz, 4H) ; MS (m/ e) : 374 (M+1) .

60

#### Compuesto 9:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.23- 0.91 (m, 8H), 0.91 (m, J = 2.8Hz, 6H) ; MS (m/ e) : 400 (M+1) .

65

## ES 2 442 946 T3

Compuesto 10:

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.53 (s, 6H); MS (m/ e): 420 (M+1).

Compuesto 11

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.5 (s 1H), 8.06 (s 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68- 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 7.39-7.42 (t, J = 8.0 Hz 1H), 7.29- 7.31 (d, J = 3.2 Hz , 1H), 7.20- 7.20 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.08- 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.67- 3.73 (m, 4H), 3.21- 3.25 (m, 6H), 1.65- 1.85 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 459.3 (M+1) .

Compuesto 13:

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.70 (d, J = 12Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.18- 2.07 (m, 8H), 1.73 (m, 1H), 1.31 (m, 1H) ; MS (m/ e) : 441 (M+1) .

Compuesto 14:

20  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.54 (s, 4H), 2.26 (t, J = 2Hz, 2H), 0.87 (d, J = 4Hz, 1H), 0.49 (d, J = 8Hz, 2H), 0.11 (s, 2H) ; MS (m/ e) : 427 (M+1) .

25 Compuesto 15:

30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.94 (t, J = 10.8Hz, 2H), 2.17 (t, J = 4Hz, 1H), 1.86 (t, J = 6Hz, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.33 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 401 (M+1).

Compuesto 17:

35  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.96 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (t, J = 2.8Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.33 (m, 4H), 3.22 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 362 (M+1) .

Compuesto 18:

40  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.47~8.46 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93~7.91 (dd, J = 2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 7.83~7.81 (dd, J = 1.6Hz, 8.4Hz, 1H), 7.77~7.74 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28~7.26 (dd, J = 1.2Hz, 8Hz, 1H), 3.78~7.74 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.93~2.90 (m, 1H), 2.86~2.82 (t, J = 6.0Hz, 2H), 1.13~1.10 (m, 2H), 0.97~0.95 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 397.4 (M+1)

45 Compuesto 19:

50  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55~8.55 (d, J = 2Hz, 1H), 8, 44 (s, 1H), 8.18~8, 17 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94~7.91 (dd, J = 2Hz, 9.2Hz, 1H), 7.70~7.65 (m, 2H), 7.56~7.54 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.43~7.40 (m, 1H), 7.17~7.09 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.03 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 417.5 (M+1)

Compuesto 20:

55  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54~8.53 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96~7.90 (m, 2H) . 7.71~7.69 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.40~7.36 (t, J = 8Hz, 1H), 7.20~7.19 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.43~3.41 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.13~1.09 (t, J = 7.2Hz, 3H) ; MS (m/ e) : 346.4 (M+1)

Compuesto 22:

60  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.40~8.39 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80~7.77 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.74~7.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.62~7.57 (m, 1H), 7.39~7.35 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.28~7.26 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.56~3.49 (m, 4H), 2.85~2.78 (m, 6H), 1.28~1.25 (t, J = 6.8Hz, 3H), 1.19~1.15 (t, J = 6.8Hz, 6H) ; MS (m/ e) : 431.5 (M+1)

Compuesto 23:

65

## ES 2 442 946 T3

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.39~8.39 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81~7.78 (dd, J = 2Hz, 9.6Hz, 1H), 7.75~7.73 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.41~7.37 (t, J = 8Hz, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.46~3.43 (t, J = 7.2Hz, 4H), 1.68~1.65 (m, 4H), 1.45~1.40 (m, 4H), 1.03~0.99 (t, J = 7.2Hz, 6H) ; MS (m/e) : 416.5 (M+1)
- 10 **Compuesto 24:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.40~8.39 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83~7.81 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.75~7.68 (m, 2H), 7.41~7.37 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.29~7.27 (m, 1H), 3.61~3.58 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.72~2.69 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.45 (s, 6H) ; MS (m/e) : 389.5 (M+1) .
- 15 **Compuesto 25:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.40~8.39 (d, J = 2Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83~7.80 (dd, J = 2.4Hz, 9.2Hz, 1H), 7.75~7.73 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.41~7.27 (t, J = 8Hz, 1H), 7.29~7.27 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.53~3.48 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.39~3.36 (t, J = 6.8Hz, 2H), 1.77~1.71 (m, 2H), 1.15~1.14 (m, 1H), 1.02~0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.62~0.58 (m, 2H), 0.37~0.34 (m, 2H) ; MS (m/e) : 400.5 (M+1)
- 20 **Compuesto 26:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.73~8.72 (d, J = 2Hz, 1H), 8.08~8.05 (dd, J = 2.4Hz, 9.2Hz, 1H), 7.92~7.92 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78~7.75 (m, 1H), 7.50~7.47 (m, 2H), 3.80~3.77 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.86~2.83 (t, J = 6.4Hz, 2H) ; MS (m/e) : 371.4 (M+1)
- 25 **Compuesto 27:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.40~8.39 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82~7.79 (dd, J = 2.0Hz, 8.8Hz, 2H), 7.73~7.71 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28~7.26 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.51~3.4 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.46~3.42 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.68~1.64 (m, 2H), 1.45~1.40 (m, 2H), 1.28~1.25 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.02~0.99 (t, J = 7.6Hz, 3H) ; MS (m/e) : 388.5 (M+1)
- 30 **Compuesto 28:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.50 (s, 8H), 2.43 (s, 4H), 2.16 (s, 6H) ; MS (m/e) : 444 (M+1) .
- 35 **Compuesto 29:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.78 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8Hz, 2H), 7.69 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.65~3.23 (m, 12H), 3.14 (s, 3H) ; MS (m/e) : 431 (M+1)
- 40 **Compuesto 30:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.45 (t, J = 2.4Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.38 (t, J = 6.4Hz, 6H), 1.52 (m, J = 5.2, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.23 (s, 2H) ; MS (m/e) : 415 (M+1)
- 45 **Compuesto 31:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.44 (t, J = 2.4Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 1.70 (s, 4H) ; MS (m/e) : 401 (M+1)
- 50 **Compuesto 32:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.44 (t, J = 2.4Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 1.70 (s, 4H) ; MS (m/e) : 401 (M+1)
- 55 **Compuesto 33:**
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.95 (m, 2H) ; MS (m/e) : 398 (M+1)
- 60 **Compuesto 34:**

## ES 2 442 946 T3

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 9.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45~8.36 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.97~7.95 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.92~7.90 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.68~7.65 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38~7.34 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.19~7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.58~3.56 (m, 2H), 1.74~1.60 (m, 4H), 1.26~1.23 (m, 6H), 0.91~0.86 (m, 6H) ; MS (m/e) : 416.5 (M+1)

5

Compuesto 35:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 9.86 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.56~8.56 (d, J = 2Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98~7.95 (dd, J = 2Hz, 8.8Hz, 1H), 7.93~7.91 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.73~7.70 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.39~7.35 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.20~7.18 (d, J = 7.6, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.79~3.75 (t, J = 6.8Hz, 4H), 2.85~2.82 (t, J = 6.8Hz, 4H) ; MS (m/e) : 410.4 (M+1)

10

Compuesto 36:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> MHz) : δ 9.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53~8.51 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95~7.89 (m, 2H), 7.69~7.67 (d, J = 8.8, 1H), 7.39~7.35 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.19~7.17 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.51~1.50 (m, 2H), 1.26~1.25 (m, 6H), 0.84 (s, 3H) ; MS (m/e) : 402.5 (M+1)

15

Compuesto 37:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : δ 8.50 (s, 1H), 8.40~8.40 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80~7.77 (m, 2H), 7.74~7.71 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.38~7.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28~7.27 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.29~4.29 (d, J = 2.4Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.75~2.73 (t, J = 2.4Hz, 1H) ; MS (m/e) : 356.4 (M+1)

20

Compuesto 38:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91~7.88 (dd, J = 1.6Hz, 9.2Hz, 1H), 7.80~7.78 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.76~7.76 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.46~7.44 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.38~7.36 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.29~7.28 (m, 1H), 7.27~7.24 (t, J = 8.4Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 3.51 (s, 1H) ; MS (m/e) : 382.4 (M+1)

25

Compuesto 39:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 9.78 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53~8.52 (d, J = 2Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94~7.88 (m, 2H), 7.70~7.68 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.39~7.353 (t, J = 8Hz, 1H), 7.19~7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.84~5.79 (m, 1H), 5.22~5.16 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.02~4.01 (d, J = 4.8Hz, 2H), 2.97 (s, 1H) ; MS (m/e) : 357.4 (M+1)

30

Compuesto 40:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.81 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.87 (t, J = 8Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.06 (m, 2H) 1.72 (s, 2H) ; MS (m/e) : 408 (M+1) .

40

Compuesto 41:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.78 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.68 (m, 4H), 2.59 (m, 6H), 1.07 (m, 3H) ; MS (m/e) : 401 (M+1) .

45

Compuesto 42:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.77 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.59 (t, J = 5.2Hz, 4H), 1.64 (t, J = 5.2Hz, 4H) ; MS (m/e) : 430 (M+1) .

50

Compuesto 43:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.76 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.76 (t, J = 12Hz, 1H), 2.41 (t, J = 10.8Hz, 6H), 1.66~1.42 (m, 6H), 1.22~1.07 (m, 8H) ; MS (m/e) : 428 (M+1) .

60

Compuesto 44:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.77 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.8, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.67 (m, 8H), 1.15 (d, J = 2.0Hz, 1H), 0.79 (m, 4H) ; MS (m/e) : 441 (M+1) .

65

Compuesto 45:

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74~7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41~7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21~7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.65 (bs, 4H), 3.18 (bs, 4H), 2.94 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 451.5 (M+1) .

Compuesto 46:

10  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  8.51 (s 1H), 8.06 (s 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68- 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 7.39- 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29- 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20- 7.20 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.08- 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.67- 3.73 (t, J = 8.0 Hz, 2H) ; MS (m/ e) : 348.1 (M+1) .

Compuesto 47:

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52~8.46 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 7.90~7.88 (m, 2H), 7.72~7.70 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.19~7.18 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.33~3.35 (m, 2H), 1.07~1.05 (m, 1H), 0.42~0.41 (m, 2H), 0.23~0.19 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 449.5 (M+1)

20 Compuesto 48:

25  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  9.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53~8.48 (m, 4H), 8.02~7.97 (m, 2H), 7.88~7.84 (m, 1H), 7.74~7.65 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.65~2.58 (m, 1H), 0.96~0.89 (m, 2H), 0.76~0.75 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 435.5 (M+1)

Compuesto 49:

30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90~7.84 (m, 2H), 7.71~7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41~7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21~7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82~6.80 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.87~3.82 (m, 2H), 3.75~3.73 (bs, 1H), 3.43~3.38 (t, J = 9.2Hz, 2H), 1.85~1.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.44~1.40 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 388.4 (M+1) .

Compuesto 50:

35  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.09~9.05 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89~7.84 (m, 2H), 7.72~7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41~7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21~7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69~6.65 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.73~3.40 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.62~2.59 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.10 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 378.4 (M+1) .

40 Compuesto 51:

45  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89~7.84 m, 2H), 7.71~7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41~7.37 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21~7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.24~3.20 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.55~2.53 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.55~2.53 (tt, J = 6.8Hz, 7.2Hz, 2H) ; MS (m/ e) : 392.5 (M+1) .

Compuesto 52:

50  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.83 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.8, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.55 (m, 8H) ; MS (m/ e) : 469 (M+1) .

Compuesto 53:

55  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.8, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.66 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.2Hz, 4H), 2.66 (t, J = 4.8Hz, 4H) ; MS (m/ e) : 455 (M+1) .

Compuesto 54:

60  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) :  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81~7.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.74~7.73 (m, 2H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27~7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64~3.62 (bs, 4H), 3.52 (s, 1H), 2.53~2.51 (bs, 4H), 2.35 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 387.5 (M+1) .

65 Compuesto 55:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81~7.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.74~7.73 (m, 2H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27~7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64~3.61 (bs, 4H), 3.52 (s, 1H), 2.77~2.74 (m, 1H), 2.64~2.62 (bs, 4H), 1.12~1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; MS (m/e) : 415.5 (M+1) .

5 Compuesto 56:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81~7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74~7.73 (m, 2H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27~7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34~4.31 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.97~2.91 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.52~2.48 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.00~1.97 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.49~1.45 (m, 2H) ; MS (m/e) : 415.5 (M+1) .

Compuesto 57:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81~7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74~7.73 (m, 2H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27~7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34~4.31 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.98~2.91 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 2.73 (m, 4H), 1.96~1.93 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.56~1.53 (m, 2H), 1.14~1.10 (t, J=7.6 Hz, 6H) ; MS (m/e) : 443.5 (M+1) .

Compuesto 58:

20

MS (m/e): 443 (M+1).

Compuesto 59:

25

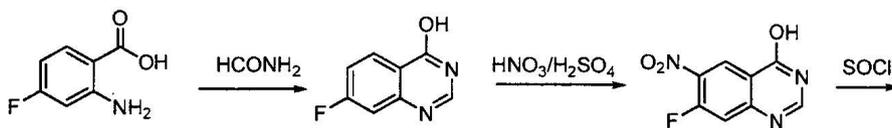
MS (m/e): 45.2 (M+1).

Ejemplo 60: Síntesis de N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-fluoroquinazolina-6-il) piperidina-1-carboxamida (Compuesto 60)

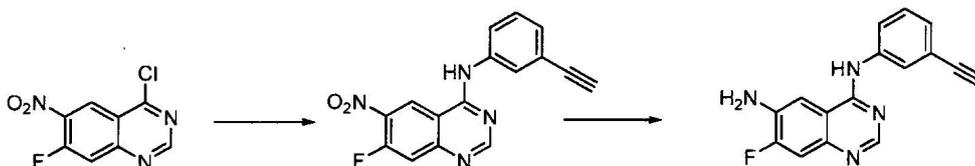
30

Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 60:

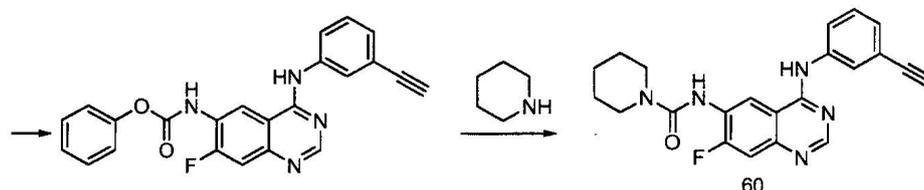
35



40



45



50

Se calentó ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (1.55 g, 10 mmol) en formamida (5 mL) a 150° C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El precipitado se filtró y lavó con éter etílico para dar 1.3 g de 7-fluoroquinazolina-4-ol (78%).

55

Se disolvió 7-fluoroquinazolina-4-ol (1 g, 6.0 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (3 mL) a 0° C. Se añadió  $\text{HNO}_3$  concentrado (3 mL) gota a gota con agitación en 15 minutos. La mezcla se calentó a 100° C durante 3 horas, y se vertió en agua con hielo con agitación después de enfriarla a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se recristalizó con HOAc para dar 0.60 g de 7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-ol (38%).

60

Se disolvió 7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-ol (518 mg, 2 mmol) en cloruro de tionilo (3 mL) que contenía 2 gotas de DMF. La solución se sometió a reflujo durante 3 horas y después el solvente fue retirado bajo presión reducida. El residuo, 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina, se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

65

Se disolvieron 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina y 3-etinilbencenamina (234 mg, 2 mmol) en isopropanol (5 mL) y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con agua para dar 0.59 g de N-(3-etinilfenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-amina (95%).

5 Se sometió a reflujo una mezcla de N-(3-etinilfenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-amina (310 mg, 1 mmol) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (171 mg, 4.5 mmol) en acetato de etilo (35 mL) durante 2 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se trató con un 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso para ajustar su valor de pH a 9-10. Se sometió entonces a extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y H<sub>2</sub>O y se secaron. El solvente fue retirado bajo presión reducida para dar 225 mg (81%) de N4-(3-etinilfenil)-7-fluoroquinazolina-4,6-

10 diamina como un sólido amarillo.

Se disolvió N4-(3-etinilfenil)-7-fluoroquinazolina-4,6-diamina en DMF (3 mL) que contenía piridina (35 µL, 0.432 mmol). Se echó clorofornato de fenilo (46 µL, 0.36 mmol) en la mezcla a temperatura ambiente y se calentó a 70° C durante 1 hora para dar fenil 4-(3-etinilfenilamino)-7-fluoroquinazolina-6-ilcarbamato. El compuesto obtenido se usó en el siguiente paso directamente sin purificación. Después se añadió y se agitó a 70° C durante 2.5 horas la amina (0.36 mmol). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron con columna de sílice para dar el Compuesto 60 (105 mg, 75% de rendimiento).

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 10.22 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8Hz, 1H), 7.62 (d, J = 12Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.49 (m, 4H), 1.53 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 390 (M+1) .

25 Ejemplos 61-65: Síntesis de los Compuestos 61-65

Los compuestos 61-65 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo 60.

Compuesto 61:

30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.4Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.49 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 392 (M+1) .

35 Compuesto 62:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 10.04 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 0.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.60 (d, J = 10.8Hz, H), 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.01 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 444 (M+1) .

40 Compuesto 63:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 10.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 12Hz, 1H), 7.40 (m, J = 7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.57 (s, 8H), 3.37 (s, 6H) ; MS (m/ e) : 438 (M+1) .

45 Compuesto 64:

50 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.59 (d, J = 10.8Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.68 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.80 (m, 2H) ; MS (mle) : 419 (M+1) .

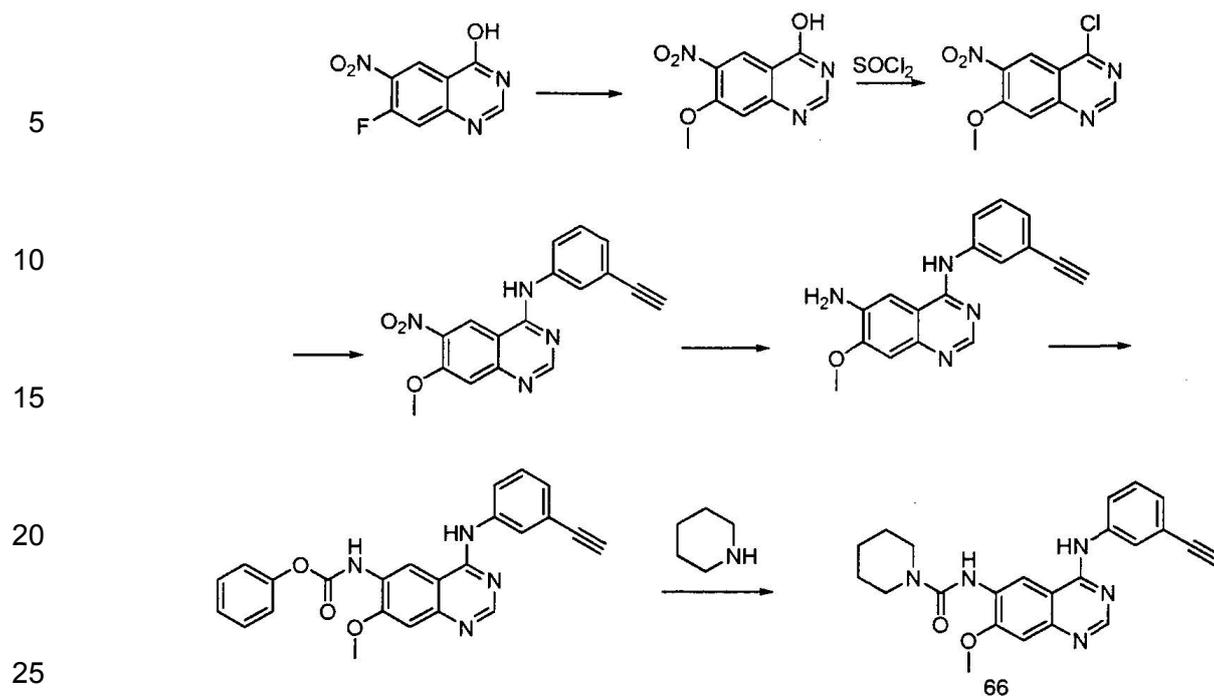
Compuesto 65:

55 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40 (t, J = 6.8Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.92 (t, J = 5.2Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.99- 1.91 (m, 4H), 1.72- 1.42 (m, 4H), 1.23- 1.16 (m, 4H) ; MS (m/ e) : 459 (M+1) .

Ejemplo 66: Síntesis de N-(4-(3etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolina-6-il)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 66)

60 Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 62:

65



30 Se disolvió sodio (92 mg, 4 mmol) en metanol (4 mL) bajo nitrógeno a 0° C. Se añadió 7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-ol (418 mg, 2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con 2N HCl para ajustar su pH a 3-4. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua dos veces. La solución orgánica se concentró para dar 7-metoxi-6-nitroquinazolina-4-ol (405 mg, rendimiento: 92%).

35 Se transformó el 7-metoxi-6-nitroquinazolina-4-ol al Compuesto 66 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 60.

40 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.53- 3.51 (m, 4H), 1.60- 1.53 (s, 6H) ; MS (m/ e) : 402 (M+1) .

#### Ejemplos 67-84: Síntesis de los Compuestos 67-84

Los compuestos 67-84 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 66.

45 Compuesto 67:

50 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.49 (s, J = 4.8Hz, 4H) ; MS (m/e) : 404 (M+1).

Compuesto 68:

55 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.37 (t, J = 6.4Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.2Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 2.48 (m, 6H), 1.04 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 431 (M+1) .

Compuesto 69:

60 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.65 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.56 (s, 8H), 3.36 (s, 6H) ; MS (m/ e) : 450 (M+1) .

Compuesto 70:

## ES 2 442 946 T3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.46- 7.36 (m, 3H), 7.25- 7.13 (m, 6H), 4.63 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.04 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 456 (M+1) .

5 Compuesto 71:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.66 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.43- 3.30 (m, 7H) ; MS (mle) : 392 (M+1) .

10

Compuesto 72:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 4.0Hz, 4.0Hz, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.16 (s, 3H) ; MS (mle) : 406 (M+1) .

15

Compuesto 73:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.42- 3.40 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.80- 2.74 (m, 6H), 1.09 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 447 (M+1) .

20

Compuesto 74:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 417 (M+1) .

25

Compuesto 76:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 0.85- 0.11 (m, 5H) ; MS (m/ e) : 457 (M+1) .

30

Compuesto 77:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.41 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 458 (M+1) .

35

40

Compuesto 79:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.90 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.24 (m, 1H) ; MS (mle) : 445 (M+1) .

45

Compuesto 80:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.50 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.49 (m, 3H), 1.04 (m, 3H) ; MS (m/ e) : 445 (M+1) .

50

Compuesto 81:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 8.53 (s, 1H), 8.34- 8.31 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 2.0Hz, J = 1.6Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.7.45 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.2Hz, 1H), 5.61- 5.58 (m, 1H), 3.79- 3.77 (m, 1H), 3.66- 3.64 (m, 1H), 3.39- 3.37 (m, 2H), 3.18- 3.17 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.25- 2.24 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.6Hz, 3H) ; MS (m/ e) : 405 (M+1) .

55

60 Compuesto 82:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) : 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.24- 7.14 (m, 4H), 5.80- 5.77 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78- 3.89 (m, 4H), 3.29- 3.22 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.25- 2.24 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.2Hz, 3H) ; MS (m/ e) : 453 (M+1) .

65

Compuesto 83:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23- 7.15 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.72- 3.57 (m, 3H), 3.32- 3.29 (m, 2H), 2.82- 2.78 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.34 (s, 4H) ; MS (m/ e) : 447 (M+1) .

5

Compuesto 84:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.23- 7.19 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.80- 3.66 (m, 2H), 3.45- 3.40 (m, 2H), 3.18- 3.06 (m, 3H), 2.90- 2.83 (m, 6H), 2.08- 2.01 (m, 3H), 1.24- 1.18 (m, 3H) ; MS (m/ e) : 447 (M+1) .

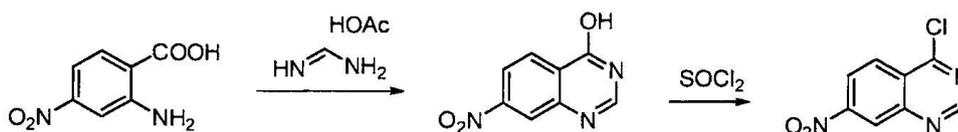
10

Ejemplo 85: Síntesis de 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolina-7-il)-1-metilurea (Compuesto 85)

Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 85:

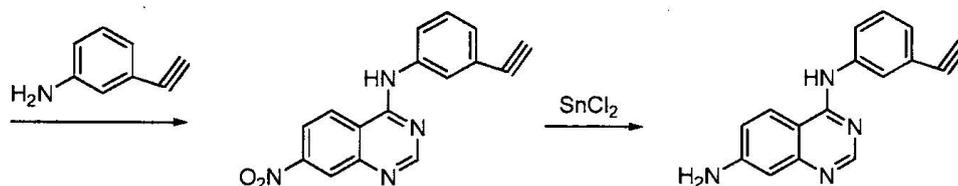
15

20



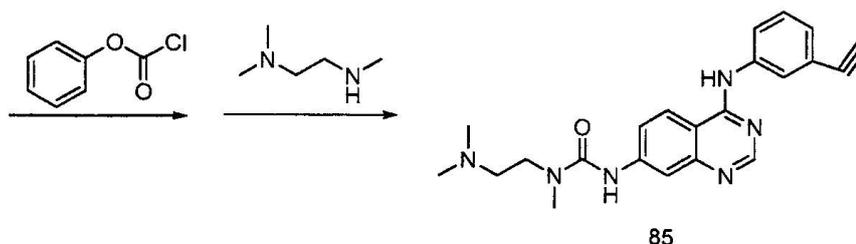
25

30



35

40



45

A una solución de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (6.00 g, 32.94 mmol) en etanol (40 mL) se le añadió acetato de formamidina (6.80 g, 65.32 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se refrigeró. El precipitado se filtró, se lavó con varias porciones de etanol enfriado, y después se secó al vacío para dar 5.60 g (89%) de 7-nitroquinazolina-4-ol como un sólido amarillo.

50

Se sometió a reflujo una mezcla de 7-nitroquinazolina-4-ol (3.4 g, 17.79 mmol), cloruro de tinilo (20 mL) y DMF (0,5 mL) durante 48 horas. Después de que se enfriase la mezcla, el exceso de cloruro de tinilo se retiró por evaporación y el residuo se formó como un azeotropo con tolueno para proporcionar 2.61 g (70%) de 4-cloro-7-nitroquinazolina como un sólido amarillento.

55

Se sometió a reflujo una mezcla de 4-cloro-7-nitroquinazolina (2.0 g, 9.54 mmol), isopropanol (30 mL) y 3-etinilbencenammina (1.2 g, 10.00 mmol) durante 5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se refrigeró. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol frío varias veces y se secó al vacío para dar 2.6 g (94%) de N-(3-etinilfenil)-7-nitroquinazolina-4-amina como un sólido amarillo.

60

Se sometió a reflujo una mezcla de N-(3-etinilfenil)-7-nitroquinazolina-4-amina (2.0 g, 6.89 mmol), SnCl<sub>2</sub> (5.0 g, 26.37 mmol), y acetato de etilo (50 mL) durante 3 horas, y después se sometió a extracción con acetato de etilo (20 mL) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) dos veces, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar 1.6 g (86%) de N4-(3-etinilfenil)quinazolina-4,7-diamina como un sólido amarillo.

65

Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas una mezcla de N4-(3-etinilfenil)quinazolina-4,7-diamina (48 mg, 0.18 mmol), fenil carbonocloridato (25.2 μL), piridina (32 μL) y DMF (2 mL). Se añadió N,N,N-trimetiletano-1,2-diamina (20 mg, 0.19 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 3 horas. Después la solución resultante se

vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL) 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) dos veces, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar 55 mg (78%) del Compuesto 85 como un sólido amarillo.

5 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.92 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.69~8.58 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00~7.98 (dd, J = 0.8Hz, 8.8Hz, 1H), 7.92~7.91 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.72~7.70 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.39~7.35 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.19~7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.48~3.45 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.53~2.48 (m, 2H), 2.28 (s, 6H) ; MS (m/e) : 389.5 (M+1)

10 Ejemplos 86-90: Síntesis de los Compuestos 86-90

Los compuestos 86-90 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 85.

Compuesto 86:

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.85 (s, 1H), 8.56~8.54 (d, J = 9.2, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98~7.96 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69~7.66 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.40~7.36 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.20~7.18 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87~2.85 (m, 2H), 2.66~2.56 (m, 6H), 1.03~0.99 (t, J = 7.2Hz, 6H) ; MS (m/e) : 417.5 (M+1) .

Compuesto 87:

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 Hz) : δ 9.90 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59~8.457 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02~8.02 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.00~7.98 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.85~7.83 (dd, J = 1.6Hz, 8.8Hz, 1H), 7.39~7.35 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20~7.18 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.88~5.79 (m, 1H), 5.21~5.16 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.03~4.02 (d, J = 5.2Hz, 2H), 3.15 (s, 3H) ; MS (m/e) : 358.4 (M+1) .

Compuesto 88:

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 10.13 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.56~8.54 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58~7.56 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.49~7.46 (t, J = 6.4Hz, 1H), 7.39~7.33 (m, 5H), 7.27~7.23 (m, 1H), 7.20~7.18 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.36~4.34 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.21 (s, 1H) ; MS (m/e) : 394.4 (M+1) .

Compuesto 89:

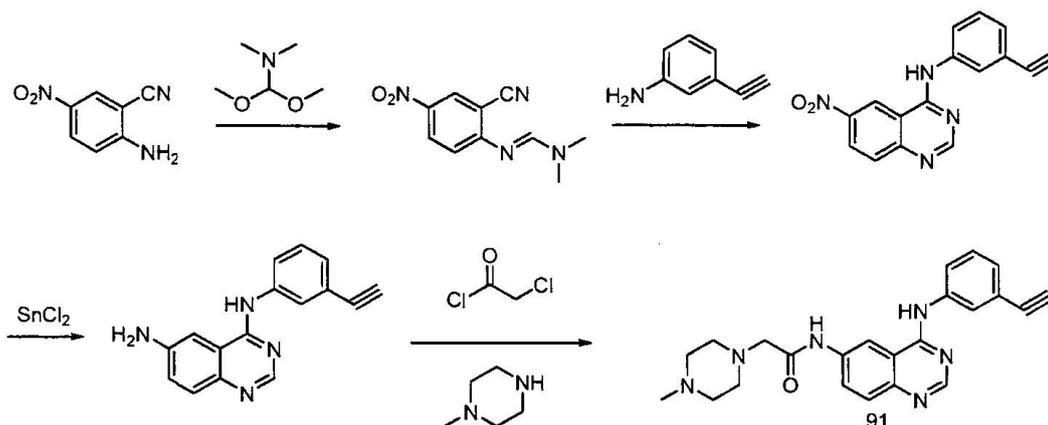
30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.91 (s, 1H), 8.59~8.57 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02~8.01 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.99~7.98 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.85~7.82 (dd, J = 1.6Hz, 8.8Hz, 1H), 7.39~7.35 (t, J = 8Hz, 1H), 7.20~7.18 (d, J = 8Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.64~3.62 (m, 4H), 3.54~3.52 (m, 4H) ; MS (m/e) : 374.4 (M+1)

Compuesto 90:

35 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.73 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46~8.44 (d, J = 9.6Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95~7.93 (d, J = 8Hz, 1H), 7.80~7.77 (t, J = 1.2Hz, 9,2), 7.41~7.37 (t, J = 15.2Hz, 1H), 7.21~7.19 (d, J = 8Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.55~3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.04 (s, 1H) ; MS (m/e) : 376.4 (M+1) .

40 Ejemplo 91: Síntesis de N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolina-6-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 91)

Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 91.



A una solución de 5-nitroantranilonitrilo (1.00 g, 6.13 mmol) en dioxano (25 mL) se le añadió dimetilformamida dimetilacetal (0.88 g, 7.36 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se refrigeró. El precipitado se filtró, se lavó con éter frío varias veces, y después se secó al vacío para dar 1.30 g (97%) de (E)-N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina como un sólido amarillo.

Se disolvió (E)-N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina (1.00 g, 4.58 mmol) y 3-aminofenilacetileno (0.64 g, 5.49 mmol) en HOAc (15 mL). Después de agitarla a 100° C durante 3 horas, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con éter, y se secó al vacío para dar 1.23 g (93%) de N-(3-etinilfenil)-6-nitroquinazolina-4-amina como un sólido amarillo.

Se sometió a reflujo una mezcla de N-(3-etinilfenil)-6-nitroquinazolina-4-amina (1.00 g, 3.45 mmol) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (3.10 g, 13.8 mmol) en acetato de etilo (35 mL) durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 9-10 por tratamiento con un 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La mezcla se sometió a extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y H<sub>2</sub>O y se secaron. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar 0.79 g (89%) de N4-(3-etinilfenil)quinazolina-4,6-diamina como un sólido amarillo.

A una solución de N4-(3-etinilfenil)quinazolina-4,6-diamina (100 mg, 0.38 mmol) en DMF (2 mL) que contenía N,N-diisopropiletilamina (124 µL, 0.76 mmol) se le añadió cloruro de cloroacetilo (32 µL, 0.38 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió 1-metilpiperazina (209 µL, 1.90 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 5 horas. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó por PTLC para dar el Compuesto 91 como un sólido amarillo en un 94% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99~7.97 (m, 2H), 7.84~7.79 (m, 2H), 7.43~7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31~7.29 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.75~2.67 (bs, 8H), 2.41 (s, 3H) ; MS (m/e) : 401.5 (M+1) .

#### Ejemplos 92-125: Síntesis de los Compuestos 92-125

Los Compuestos 92-125 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo 91.

Compuesto 92:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.59 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4Hz, J = 2.4Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.47 (t, J = 6.8Hz, 1H), 7.28- 7.25 (m, 1H), 7.11 (q, 1H), 5.87- 5.84 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.2Hz, 3H), MS (m/e) : 423 (M+1) .

Compuesto 93:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.99 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.20 (d, 2H), 3.17 (d, J = 4.4Hz, 1H), 2.60 (m, 8H), 2.6 (m, 8H), 2.35 (t, J = 6.8Hz, 3H) ; MS (m/e) : 415 (M+1) .

Compuesto 94:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.97 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.19 (d, 2H), 2.6 (m, 8H), 0.99 (d, J = 6.8Hz, 6H) ; MS (m/e) : 429 (M+1) .

Compuesto 95:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.98 (m, 8H), 1.13 (s, 6H) ; MS (m/e) : 417 (M+1) .

Compuesto 96:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 9.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.4Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.79 (s, 6H) ; MS (m/e) : 389 (M+1) .

Compuesto 97:

MS (m/e): 413.2 (M+1).

## ES 2 442 946 T3

Compuesto 98:

5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 400 MHz) :  $\delta$  10.09 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.47 (t, J = 4.2Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.85 (t, J = 3.9Hz, 4H) ; MS (m/e) : 434 (M+1) .

Compuesto 99:

10  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.98 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 2.0Hz 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 1.2Hz 1H), 7.78 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.90 (d, J = 12.0Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (t, J = 11.2Hz, 2H), 1.97 (t, J = 9.6Hz, 1H), 1.85 (d, J = 12.0Hz, 2H), 1.67 (d, 4H), 1.55 (m, 2H) ; MS (m/e) : 455 (M+1) .

15 Compuesto 100:

20  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.0Hz 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.56 (m, 8H), 2.37 (m, 4H), 2.14 (s, 6H) ; MS (m/e) : 458 (M+1) .

Compuesto 102:

MS (m/e): 475 (M+1).

25 Compuesto 103:

30  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.97 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 9.2, 2.0Hz 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.56 (m, 8H), 2.20 (d, J = 6.4Hz, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.83 (m, 1H), 0.46 (m, 2H) ; MS (m/e) : 441 (M+1) .

Compuesto 104:

35  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.99 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.0Hz 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 1.2Hz 1H), 7.79 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.2Hz, 1H), 2.86 (t, J = 5.6Hz, 4H), 2.62 (d, J = 4.8Hz, 4H) 2.31 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.24 (s, 1H) ; MS (m/e) : 415 (M+1)

Compuesto 105:

40 MS (m/e): 431(M+1).

Compuesto 106:

45 MS (m/e): 427.2(M+1).

Compuesto 107:

50  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  9.94 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.77 (d, j = 9.2Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.20 (d, j = 7.6Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.95 (d, j = 11.2Hz, 2H), 2.39 (m, 5H), 2.17 (t, j = 8.8Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.35 (m, 4H), 0.83 (t, j = 7.6Hz, 6H) ; MS (m/e): 485.3 (M+1) .

55 Compuesto 108:

60  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  10.09 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.79 (d, j = 9.2Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 0.73 (m, 4H) ; MS (m/e) : 455.2 (M+1) .

Compuesto 109:

65  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  9.96 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.02 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.54 (m, 2H) ; MS (m/e) : 402.1 (M+1) .

## ES 2 442 946 T3

Compuesto 110:

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  9.95 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.86 (d,  $j = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $j = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (t,  $j = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $j = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (s, 1H), 3.42 (t,  $j = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.49 (m, 10H) ; MS (m/e) : 445.2 (M+1) .

Compuesto 111:

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  9.95 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 (d,  $j = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d,  $j = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $j = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $j = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $j = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.95 (d,  $j = 10.8\text{Hz}$ , 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.18 (m, 7H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 2H) ; MS (m/e) : 484.0 (M+1) .

15 Compuesto 112:

20  $^1\text{H}$  NMR (CD3OD, 400 MHz) :  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81~7.75 (m, 3H), 7.40~7.36 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28~7.26 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.51 (s, 1H), 2.86~2.82 (m, 2H), 2.69~2.65 (m, 10H), 1.11~1.09 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 6H) ; MS (m/ e) : 443.5 (M+1) .

Compuesto 113:

25  $^1\text{H}$  NMR (CD3OD, 400 MHz) :  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95~7.89 (m, 2H), 7.81~7.77 (m, 2H), 7.40~7.36 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29~7.27 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.50 (s, 1H), 2.72 (m, 8H), 1.38~1.36 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.12~1.01 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H) ; MS (m/ e) : 443.5 (M+1) .

Compuesto 114:

30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) : 10.27 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (s, 1H), 2.51 (s, 8H), 1.26 (s, 6H), 1.21 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 429 (M+1) .

Compuesto 115:

35  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.97 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 1H), 2.61 (s, 8H), 1.24 (s, 6H), 1.01 (d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 0.98- 0.96 (m, 1H) ; MS (m/ e) : 457 (M+1) .

Compuesto 116:

40  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) : 9.99 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.7.95 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 1H), 3.15 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H) 2.55 (s, 8H), 1.25 (s, 6H), 1.02- 0.971 (m, 3H) ; MS (m/ e) : 443 (M+1) .

45 Compuesto 117:

50  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  9.86 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.14 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.09- 3.06 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.32 (s, 6H) ; MS (m/ e) : 374 (M+1) .

Compuesto 118:

55  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  10.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85~7.83 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.40~7.36 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.61~2.58 (m, 4H), 2.48~2.36 (m, 4H), 1.05~1.02 (t,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 3H) ; MS (m/ e) : 445.5 (M+1) .

Compuesto 119:

60  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  10.04 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85~7.83 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.40~7.36 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.2 (s, 2H), 2.61~2.58 (m, 4H), 2.48~2.36 (m, 8H), 1.10 (bs, 6H) ; MS (m/ e) : 459.5 (M+1) .

Compuesto 120:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) : 10.00 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.60 (m, 8H), 2.23 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 431 (M+1) .

5 Compuesto 121:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$ 10.16 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.46 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 406 (M+1) .

10

Compuesto 123:

$^1\text{H}$  NMR (CD $_3$ OD, 400 MHz) :  $\delta$ 8.93 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.12- 3.09 (m, 3H), 2.42- 2.37 (m, 2H), 2.02- 2.00 (m, 2H), 1.80- 1.77 (m, 2H), 1.31- 1.25 (m, 4H), 1.20 (s, 6H) ; MS (m/ e) : 487 (M+1) .

15

Compuesto 124:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$ 10.04 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.19 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.68- 2.60 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.02- 0.97 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 445 (M+1) .

20

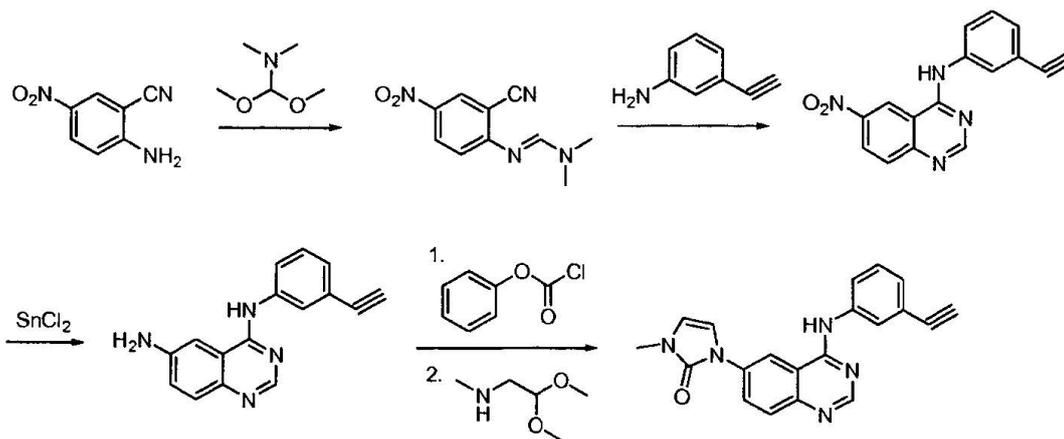
Compuesto 125:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$ 10.52 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.98 (s, 8H), 2.78- 2.75 (m, 3H), 2.34- 2.30 (m, 2H), 1.37 (s, 6H) ; MS (m/ e) : 473 (M+1) .

25

Ejemplo 126: Síntesis de 1-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolina-6-il)-3-metil-1H-imidazol-2(3H)-ona (Compuesto 126)

30



35

40

45

A una solución de 5-nitroantranilonitrilo (1.00 g, 6.13 mmol) en dioxano (25 mL) se le añadió dimetilformamida dimetil acetal (0.88 g, 7.36 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se refrigeró. El precipitado se filtró, se lavó con éter frío varias veces, y después se secó al vacío para dar 1.30 g (97%) de N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina como un sólido amarillo.

50

Se agitó una mezcla de N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina (1.00 g, 4.58 mmol) y 3-aminofenilacetileno (0.64 g, 5.49 mmol) en HOAc (15 mL) a 100° C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con éter, y se secó al vacío para dar 1.23 g (93%) de N-(3-etinilfenil)-6-nitroquinazolina-4-amina como un sólido amarillo.

55

Se sometieron a reflujo N-(3-etinilfenil)-6-nitroquinazolina-4-amina (1.00 g, 3.45 mmol) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (3.10 g, 13.8 mmol) en acetato de etilo (35 mL) durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se trató con un 5% de NaHCO<sub>3</sub> acuoso para ajustar su pH a 9-10 y después se sometió a extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y H<sub>2</sub>O, se secaron, y se concentraron bajo presión reducida para dar 0.79 g (89%) de N4-(3-etinilfenil)quinazolina-4,6-diamina como un sólido amarillo.

60

65

A una solución de de N4-(3-etinilfenil)quinazolina-4,6-diamina (100 mg, 0.38 mmol) en DMF (2 mL) que contenía piridina (37  $\mu$ L, 0.46 mmol) se le añadió clorofornato de fenilo (49  $\mu$ L, 0.38 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió (metilamino) acetaldehído dimetilacetil (45.2 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron con una columna de sílice para dar el Compuesto 126 como un sólido amarillo en un 83% de rendimiento.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.84 (s, 1H), 8.83~8.82 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.60~8.57 (dd, J = 2.0Hz, 9.6Hz, 1H), 7.98~7.96 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81~7.79 (dd, J = 1.6Hz, 7.2Hz, 1H), 7.52~7.49 (m, 2H), 7.17~7.16 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.82~6.81 (d, J = 2.8Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.38 (s, 3H) ; MS (m/e) : 342.3 (M+1) .

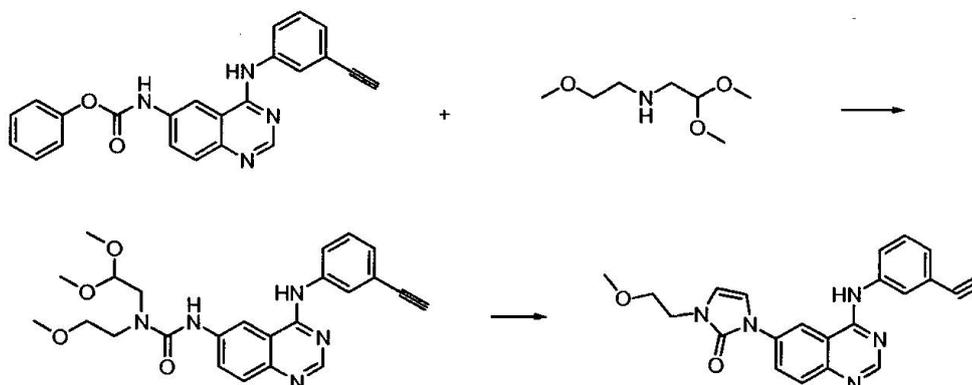
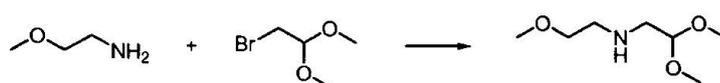
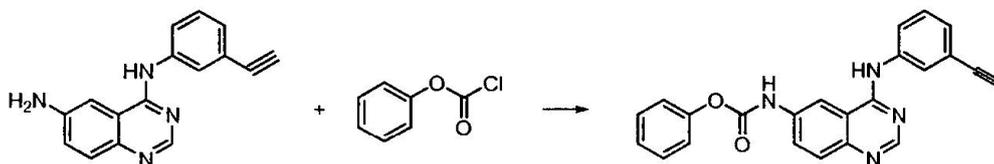
**Ejemplo 127:** Síntesis de 1-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolina-6-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona

El compuesto 127 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 126.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.55 (s, 2H), 8.24~8.22 (dd, J = 2.8Hz, 9.2Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88~7.86 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.82~7.81 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28~7.26 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.09~7.08 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.79~6.78 (d, J = 3.2Hz, 1H), 3.52 (s, 1H) ; MS (m/e) : 327.9 (M+1) .

**Ejemplo 128:** Síntesis de 1-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolina-6-il)-3-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Compuesto 128)

Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 128:



A una solución de N4-(3-etinilfenil)quinazolina-4,6-diamina (100 mg, 0.38 mmol) en DMF (2 mL) que contenía piridina (37  $\mu$ L, 0.46 mmol) se le añadió clorofornato de fenilo (49  $\mu$ L, 0.38 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar fenil 4-(3-etinilfenilamino) quinazolina-6-ilcarbamato como un sólido amarillo en un rendimiento del 95% y se usó en el siguiente paso sin purificación.

A una solución de 2-metoxietanamina (100 mg, 1.33 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (276 mg, 1.99 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (236 mg, 1.39 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró para dar 2,2-dimetoxi-N-(2-metoxietil) etanamina como un aceite amarillo en un rendimiento del 91% y se usó en el siguiente paso sin purificación.

A una solución de fenil 4-(3-etinilfenilamino) quinazolina-6-ilcarbamato (50 mg, 0.13 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió dar 2,2-dimetoxi-N-(2-metoxietil) etanamina (22.0 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 0.5 horas y después se añadió ácido p-toluenosulfónico (28.5 mg, 0.15 mmol). Después de agitarla a 80° C durante 1 hora adicional, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y purificó con columna de sílice para dar el Compuesto 128 como un sólido amarillo con un rendimiento del 82%.

5  
10  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.57 (s, 2H), 8.24~8.22 (dd, J = 2.8Hz, 9.2Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89~7.87 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.82~7.81 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.40~7.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.29~7.27 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.09~7.08 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.79~6.78 (d, J = 3.2Hz, 1H), 3.92~3.90 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.68~3.66 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.40 (s, 3H) ; MS (m/e) : 386.4 (M+1) .

Ejemplos 129-156: Síntesis de los Compuestos 129-156

15 Los Compuestos 129-156 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 128.

Compuesto 129:

20  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.7- 0 (s, 1H), 8.51~8.48 (dd, J = 1.6Hz, 8.4Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99~7.97 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.89- 7.87 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45~7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.34~7.33 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.26~7.24 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.93~6.92 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.77~3.74 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.61~3.55 (m, 4H), 2.61~2.56 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.48~2.24 (m, 4H) ; MS (m/e) : 441.5 (M+1) .

Compuesto 130:

25  
30  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49~8.46 (dd, J = 1.6Hz, 8.4Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99~7.97 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.89- 7.87 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45~7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.34~7.33 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.26~7.24 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.96~6.95 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.86~3.83 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.84~2.80 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.12 (s, 3H) ; MS (m/e) : 402.5 (M+1) .

Compuesto 131:

35  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45~8.43 (dd, J = 2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97~7.95 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.89- 7.87 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45~7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31~7.30 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.26~7.24 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.08~7.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14~4.10 (m, 1H), 3.99~3.96 (m, 2H), 3.50~3.45 (t, J = 8.4Hz, 2H), 1.91~1.86 (m, 2H), 1.79~1.75 (m, 2H) ; MS (m/e) : 412.4 (M+1) .

Compuesto 132:

40  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45~8.43 (dd, J = 2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97~7.95 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.89- 7.87 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45~7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31~7.30 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.26~7.24 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.08~7.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.98~3.97 (m, 1H), 3.25~3.24 (m, 2H), 3.03~2.99 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95~1.80 (m, 4H) ; MS (m/e) : 425.2 (M+1) .

45 Compuesto 133:

50  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.93 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.46~8.43 (dd, J = 2.8Hz, 8.8Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96~7.94 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.45~7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.26~7.24 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.65~3.62 (t, J = 6.8Hz, 2H), 1.67~1.64 (m, 2H), 1.35~1.24 (m, 2H), 0.95~0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H) ; MS (m/e) : 384.4 (M+1) .

Compuesto 134:

55 MS (m/e): 466.5(M+1).

Compuesto 135:

60  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55~8.33 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04~8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.88~7.85 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.46~7.40 (m, 2H), 6.91~6.90 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.74~3.71 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.57~2.54 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.27 (s, 6H) ; MS (m/e) : 399.4 (M+1) .

Compuesto 136:

65  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.57~8.54 (dd, J = 2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07~8.05 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.87~7.85 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.58~7.57 (d, J = 3.6Hz,

## ES 2 442 946 T3

1H), 7.42~7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.24~7.18 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.61 (d, J= 3.2Hz, 1H), 4.35~4.32 (t, J= 6.0Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.02~3.99 (t, J= 6.0Hz, 2H) ; MS (m/ e) : 422.5 (M+1) .

Compuesto 137:

5 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.66~8.53 (m, 4H), 8.27~8.24 (dd, J = 2.0Hz, 9.2Hz, 1H), 7.91~7.79 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.43~7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31~7.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.18~7.17 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.90~6.89 (d, J = 3.2Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.38 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 419.5 (M+1) .

10 Compuesto 138:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45~8.43 (d, J= 8.4Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95~7.87 (m, 2H), 7.45~6.99 (m, 8H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, J= 3.2Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.24 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 436.5 (M+1) .

15 Compuesto 139:

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46~8.44 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97~7.95 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.88- 7.86 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.44~7.40 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25~7.23 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 0.90 (bs, 4H) ; MS (m/ e) : 368.4 (M+1) .

Compuesto 140:

25 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.60 (s, 1H), 8.58~8.57 (d, J= 2.4Hz, 1H), 8.25~8.22 (dd, J= 2.0Hz, 9.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90~7.88 (d, J= 9.2Hz, 1H), 7.86- 7.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.43~7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31~7.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.59~4.57 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.16~2.12 (m, 2H), 1.92~1.76 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 396.4 (M+1) .

30 Compuesto 141:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.92 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.42~8.39 (dd, J= 2.4Hz, 9.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95~7.93 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.88- 7.86 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.44~7.40 (t, J= 8.0Hz, 1H), 7.25~7.23 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.04 (s, 2H), 1.88 (bs, 8H), 1.03 (bs, 3H) ; MS (m/ e) : 439.4 (M+1) .

35 Compuesto 142:

40 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 9.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42~8.40 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93~7.88 (m, 2H), 7.50~7.49 (d, J= 4.8Hz, 1H), 7.45~7.41 (t, J= 7.6Hz, 1H), 7.26~7.24 (d, J= 7.6Hz, 1H), 7.23~7.22 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04~7.02 (t, J = 4.0Hz, 1H), 6.97~6.96 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.24 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 424.5 (M+1) .

Compuesto 143:

45 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44~8.42 (dd, J = 2.0Hz, 8.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95~7.93 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.90~7.88 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45~7.43 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.27~7.25 (m, 2H), 6.86~6.85 (d, J= 3.2Hz, 1H), 6.00~5.93 (m, 1H), 5.24~5.16 (m, 2H), 4.29~4.27 (d, J = 5.2Hz, 2H), 4.24 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 368.4 (M+1) .

Compuesto 144:

50 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.89 (s, 1H), 8.62 (bs, 2H), 8.42 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91~7.80 (m, 2H), 7.44 (bs, 1H), 7.25~7.14 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 3.04~2.90 (m, 2H), 2.08 (bs, 2H), 1.93~1.88 (m, 4H) ; MS (m/ e) : 453.5 (M+1) .

55 Compuesto 145:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 9.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.63~8.62 (d, J= 2.0Hz, 1H), 8.39~8.36 (dd, J= 1.6Hz, 9.2Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93~7.89 (m, 2H), 7.46~7.42 (t, J= 8.0Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25~7.24 (d, J= 3.2Hz, 1H), 6.97~6.96 (d, J = 3.2Hz, 1H), 4.52~4.51 (d, J= 2.0Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.44 (s, 1H) ; MS (m/ e) : 366.4 (M+1) .

60 Compuesto 146:

65 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 9.88 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43~8.41 (d, J= 8.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93~7.87 (m, 2H), 7.46~7.42 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.26~7.24 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.21~7.20 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.94~6.93 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.66~3.63 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.48~2.39 (m, 6H), 1.79~1.76 (m, 2H), 0.96~0.93 (t, J= 7.2Hz, 6H) ; MS (m/ e) : 441.5 (M+1) .

## ES 2 442 946 T3

Compuesto 147:

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ , 400 MHz) : 10.11 (s, 1H), 8.72 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (dd,  $J = 2.0\text{Hz}$ ,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 1H), 3.80- 3.78 (m, 2H), 3.65- 3.62 (m, 2H), 3.51- 3.48 (m, 2H), 1.14- 1.08 (m, 3H) ; MS (m/ e) : 400 (M+1) .

Compuesto 148:

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 9.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93~7.91 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.89~7.87 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45~7.43 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26~7.24 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.18~7.17 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.91~6.90 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (s, 1H), 3.75~3.72 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.59~2.56 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.51~2.40 (m, 4H), 2.38~2.32 (m, 4H), 2.14 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 454.5 (M+1) .

Compuesto 149:

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 9.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44~8.42 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96~7.87 (m, 2H), 7.46~7.42 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.26~7.24 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.18~7.17 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.91~6.90 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 1H), 3.37~3.69 (m, 1H), 3.52~3.47 (m, 1H), 2.30~2.26 (m, 2H), 2.19~2.06 (m, 2H), 1.78~1.71 (m, 2H), 1.65~1.59 (m, 2H), 1.42~1.45 (m, 1H), 1.07~1.10 (m, 3H) ; MS (m/ e) : 439.5 (M+1) .

Compuesto 150:

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22~8.20 (dd,  $J = 1.6\text{Hz}$ ,  $9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89~7.87 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.84~7.82 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.39~7.37 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.29~7.27 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.03~7.02 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82~6.81 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 4.16~4.12 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.56 (s, 1H), 2.59~2.56 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H) ; MS (m/ e) : 400.4 (M+1) .

Compuesto 151:

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.58~8.57 (m, 2H), 8.25~8.22 (dd,  $J = 2.0\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92~7.89 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.86~7.84 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.43~7.39 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.31~7.29 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.09~7.08 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80~6.79 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 3.86~3.83 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (s, 1H), 2.91~2.88 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.26~2.22 (m, 2H), 1.85~1.66 (m, 5H) ; MS (m/ e) : 425.1 (M+1) .

Compuesto 152:

30  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22~8.20 (dd,  $J = 1.6\text{Hz}$ ,  $9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89~7.87 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.84~7.82 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.39~7.37 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.29~7.27 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.03~7.02 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.83~6.82 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.08~4.05 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (s, 1H), 3.52~3.40 (m, 4H), 2.85~2.82 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.00~1.89 (m, 4H) ; MS (m/ e) : 453.4 (M+1) .

Compuesto 153:

35  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.59 (s, 1H), 8.57~8.56 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24~8.21 (dd,  $J = 2.4\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90~7.88 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.84~7.82 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.42~7.38 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.30~7.28 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.10~7.09 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.81~6.80 (d,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.90~3.87 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (s, 1H), 3.45~3.42 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.94 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 449.5 (M+1) .

Compuesto 154:

40  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.58 (s, 1H), 8.56~8.55 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23~8.20 (dd,  $J = 2.4\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89~7.87 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.84~7.82 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41~7.37 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29~7.27 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.08~7.07 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80~6.79 (d,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.96~3.93 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (s, 1H), 3.52~3.48 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 463.5 (M+1) .

Compuesto 155:

45  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.58 (s, 1H), 8.56~8.55 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23~8.20 (dd,  $J = 2.0\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89~7.87 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.84~7.82 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41~7.37 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.29~7.27 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.07~7.06 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73~6.72 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.85~3.82 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.55~3.52 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (s, 1H), 1.56~1.52 (m, 1H), 0.83~0.81 (m, 2H), 0.74~0.71 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 439.5 (M+1) .

Compuesto 156:

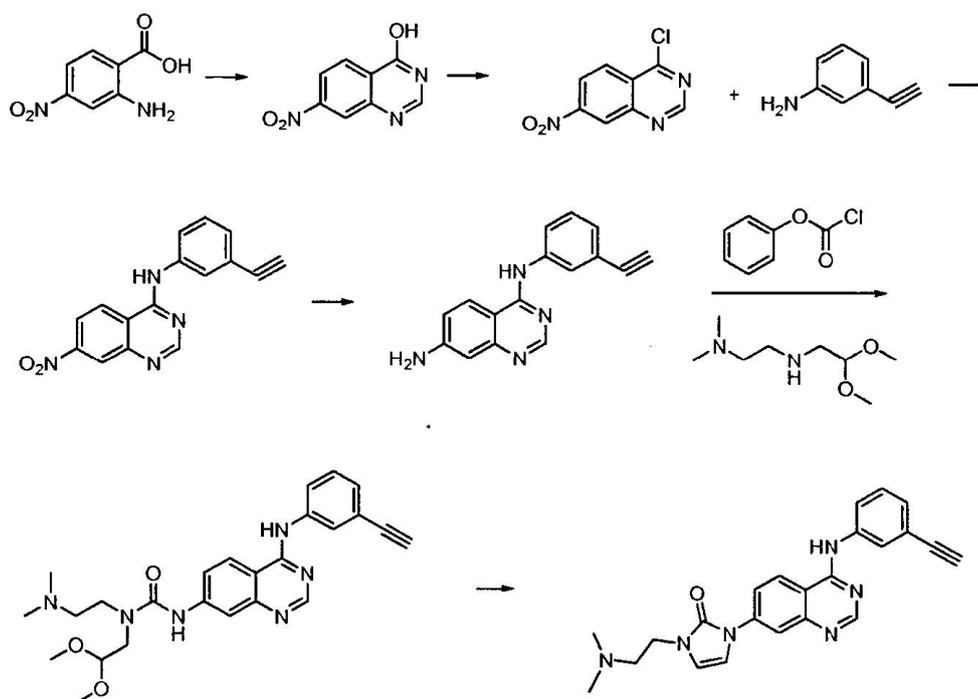
60  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.58 (s, 1H), 8.56~8.55 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23~8.20 (dd,  $J = 2.0\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89~7.87 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.84~7.82 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41~7.37 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.29~7.27 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.07~7.06 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73~6.72 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.85~3.82 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.55~3.52 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (s, 1H), 1.56~1.52 (m, 1H), 0.83~0.81 (m, 2H), 0.74~0.71 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 439.5 (M+1) .

65  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 8.58 (s, 1H), 8.56~8.55 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23~8.20 (dd,  $J = 2.0\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89~7.87 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.84~7.82 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41~7.37 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.29~7.27 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.07~7.06 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73~6.72 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.85~3.82 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.55~3.52 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (s, 1H), 1.56~1.52 (m, 1H), 0.83~0.81 (m, 2H), 0.74~0.71 (m, 2H) ; MS (m/ e) : 439.5 (M+1) .

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.61 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.60~8.56 (dd, J = 2.0Hz, 1H), 8.24~8.21 (dd, J = 2.0Hz, 9.2Hz, 1H), 8.01~7.99 (dd, J = 2.0Hz, 4.4Hz, 1H), 7.92~7.91 (dd, J = 2.4Hz, 9.2Hz, 1H), 7.86~7.84 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.43~7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.32~7.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.05~4.02 (t, J = 5.6Hz, 1H), 3.98~3.96 (t, J = 5.6Hz, 1H), 3.94~3.92 (t, J = 5.6Hz, 1H), 3.78~3.75 (t, J = 5.6Hz, 1H), 3.55 (s, 1H),

**Ejemplo 157:** Síntesis de 3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolina-7-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Compuesto 157)

Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 157:



A una solución de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (6.00 g, 32.94 mmol) en etanol (40 mL) se le añadió acetato de formamidina (6.80 g, 65.32 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente y se refrigeró. El precipitado se filtró, se lavó con varias porciones de etanol enfriado, y después se secó al vacío para dar 5.60 g (89%) de 7-nitroquinazolina-4-ol como un sólido amarillo.

Se sometió a reflujo una mezcla de 7-nitroquinazolina-4-ol (3.4 g, 17.79 mmol), cloruro de tionilo (20 mL) y DMF (0.5 mL) durante 48 horas. Después de que la mezcla se hubiese enfriado a temperatura ambiente, el cloruro de tionilo en exceso se retiró por evaporación y el residuo se formó como un azeotropo con tolueno para proporcionar 2.61 g (70%) del producto 4-cloro-7-nitroquinazolina como un sólido amarillento.

Se sometió a reflujo una mezcla de 4-cloro-7-nitroquinazolina (2.0 g, 9.54 mmol), isopropanol (30 mL) y 3-etinilbencenammina (1.2 g, 10.00 mmol) durante 5 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se refrigeró. El precipitado se filtró, se lavó con isopropanol frío varias veces, y se secó al vacío para dar 2.6 g (94%) de N-(3-etinilfenil)-7-nitroquinazolina-4-amina como un sólido amarillo.

Se sometió a reflujo N-(3-etinilfenil)-7-nitroquinazolina-4-amina (2.0 g, 6.89 mmol), SnCl<sub>2</sub> (5.0 g, 26.37 mmol), y acetato de etilo (50 mL) durante 3 horas. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mLx2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para proporcionar 1.6 g (86%) de N4-(3-etinilfenil) quinazolina-4,7-diamina como un sólido amarillo.

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de N4-(3-etinilfenil) quinazolina-4,7-diamina (48 mg, 0.18 mmol), carbonocloridato de fenilo (25.2 µL, 0.178 mmol), piridina (32 µL) y DMF (2 mL) durante 1.5 horas. A esta se le añadió N1-(2,2-dimetoxietil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina (33.5 mg, 0.19 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 1 hora y después se añadió ácido p-toluenosulfónico (35.6 mg, 0.20 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 1 hora adicional. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron con columna de sílice para dar el Compuesto 157 como un sólido amarillo con un 75% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.57 (s, 1H), 8.48~8.47 (d, J= 3.6Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83~7.81 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.42~7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31~7.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.13~7.12 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.83~6.82 (d, J= 2.8Hz, 1H), 3.89~3.85 (t, J= 6.8Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.72~2.69 (t, J= 6.4Hz, 2H), 2.35 (s, 6H) ; MS (m/e) : 399.4 (M+1) .

5

Ejemplos 158-163: Síntesis de los Compuestos 158-163

Los Compuestos 158-163 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 157.

10 Compuesto 158:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.59 (s, 1H), 8.52~8.49 (d, J= 8.8Hz, 1H), 8.11~8.08 (d, J= 2.4Hz, 1H), 8.09~8.08 (d, J= 2.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83~7.81 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.43~7.39 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.32~7.30 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.18~7.17 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.85~6.84 (d, J= 3.2Hz, 1H), 3.81~3.77 (t, J= 6.8Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.74~2.67 (m, 6H), 2.02~1.95 (m, 2H), 1.14~1.10 (t, J= 7.2Hz, 6H) ; MS (m/e) : 441.5 (M+1) .

15

Compuesto 159:

<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz) : 8.58 (s, 1H), 8.48~8.45 (dd, J= 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 8.09~8.08 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83~7.81 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.42~7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31~7.29 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.12~7.11 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.84~6.83 (d, J = 3.2Hz, 1H), 3.90~3.85 (m, 1H), 3.67~3.64 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.23~3.18 (m, 1H), 3.01~2.94 (m, 1H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.44~2.38 (m, 1H), 2.32~2.26 (m, 1H), 1.98~1.91 (m, 1H), 1.75~1.69 (m, 1H), 1.18 (s, 3H) ; MS (m/e) : 439.5 (M+1) .

20

25 Compuesto 160:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.59 (s, 1H), 8.51~8.49 (dd, J = 2.0Hz, 7.6Hz, 1H), 8.13~8.12 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11~8.10 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83~7.81 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.43~7.39 (t, J= 8.4Hz, 1H), 7.32~7.30 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.16~7.15 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.82~6.81 (d, J = 3.2Hz, 1H), 3.82~3.78 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.73~2.33 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 2.00~1.93 (m, 2H) ; MS (m/e) : 468.5 (M+1) .

30

Compuesto 161:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.59 (s, 1H), 8.51~8.49 (d, J= 9.6Hz, 1H), 8.11~8.08 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83~7.81 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.43~7.39 (t, J= 7.6Hz, 1H), 7.32~7.30 (dd, J= 1.6Hz, 6.8Hz, 1H), 7.17~7.16 (d, J= 3.2Hz, 1H), 6.86~6.85 (d, J= 2.8Hz, 1H), 3.85~3.78 (t, J= 6.8Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.12~3.07 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30~2.12 (m, 4H), 1.85~1.78 (m, 2H), 1.69~1.55 (m, 2H) ; MS (m/e) : 439.5 (M+1) .

35

Compuesto 162:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.59 (s, 1H), 8.51~8.48 (d, J= 10.0Hz, 1H), 8.11~8.09 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84~7.81 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.43~7.39 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.32~7.30 (d, J= 7.6Hz, 1H), 7.15~7.14 (d, J= 3.2Hz, 1H), 6.88~6.87 (d, J= 2.8Hz, 1H), 3.77~3.73 (t, J= 7.2Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.54~3.50 (t, J= 7.2Hz, 2H), 3.42~3.39 (t, J = 7.2Hz, 1H), 2.44~2.40 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.12~2.07 (m, 2H), 2.04~1.99 (m, 2H) ; MS (m/e) : 453.5 (M+1) .

40

45

Compuesto 163:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) : 8.60 (s, 1H), 8.53~8.50 (d, J = 10.0Hz, 1H), 8.12~8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.84~7.82 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.84~7.82 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.44~7.41 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.33~7.31 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.19~7.18 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.86~6.85 (d, J = 3.6Hz, 1H), 3.94~3.91 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.26~3.23 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.30~2.26 (m, 2H) ; MS (m/e) : 448.4 (M+1) .

50

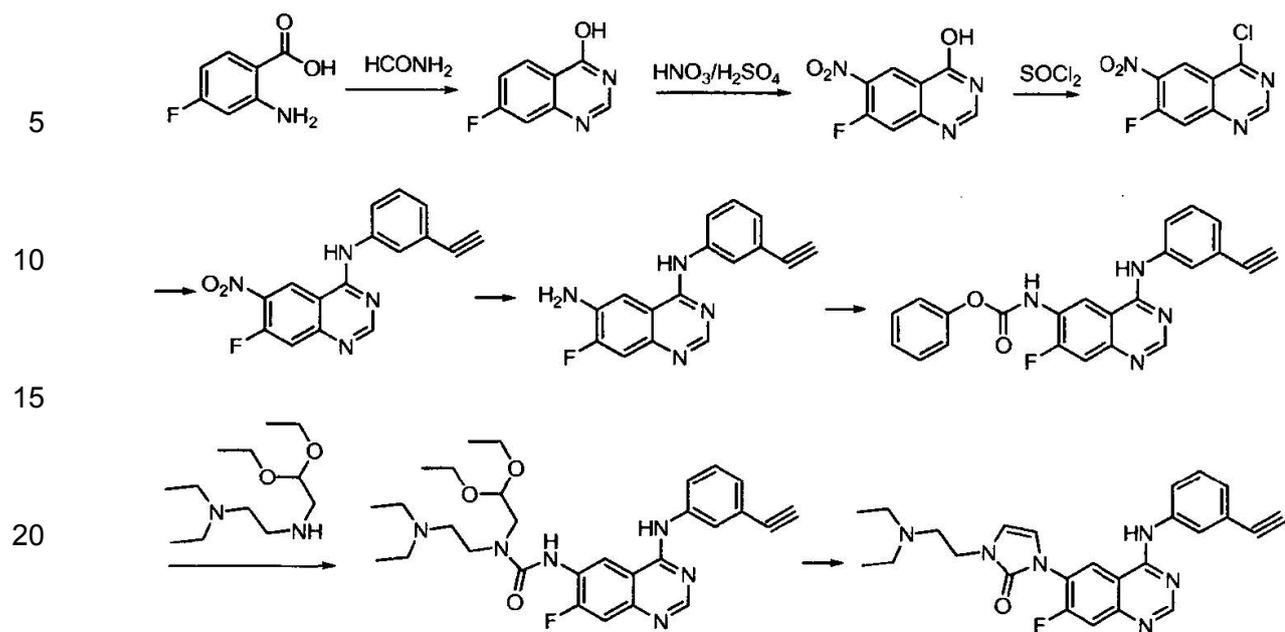
Ejemplo 164: Síntesis de 3-(2-(dietilamino)etil)-11(4-(3-etinilfenilamino)-7-fluoroquinazolina-6-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (compuesto 164)

55

Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 164:

60

65



25 Se disolvió ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (1.55 g, 10 mmol) en formamida (5 mL) y se agitó a 150° C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para dar 1.3 g de 7-fluoroquinazolina-4-ol (78%).

30 Se disolvió 7-fluoroquinazolina-4-ol (1 g, 6.00 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (3 mL) a 0° C. se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> concentrado (3 mL) con agitación en 15 minutos. La mezcla se agitó a 100° C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua con hielo con agitación. El precipitado se filtró y recristalizó en HOAc para dar 0.60 g de 7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-ol (38%).

35 Se disolvió 7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-ol (1 g, 6.0 mmol) en cloruro de tionilo (3 mL) que contenía 2 gotas de DMF. La solución se sometió a reflujo durante 3 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación.

40 Se disolvió 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina y 3-etinilbencenammina (234 mg, 2 mmol) en isopropanol (5 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar 0.59 g de N-(3-etinilfenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-amina (95%).

45 Se sometió a reflujo una mezcla de N-(3-etinilfenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolina-4-amina (310 mg, 1 mmol) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (171 mg, 4.5 mmol) en acetato de etilo (35 mL) durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se trató con un 5% de NaHCO<sub>2</sub> acuoso para ajustar su pH a 9-10, y después se sometió a extracción con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada y H<sub>2</sub>O y se secaron. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar 225 mg (81%) de N4-(3-etinilfenil)-7-fluoroquinazolina-4,6-diamina como un sólido amarillo.

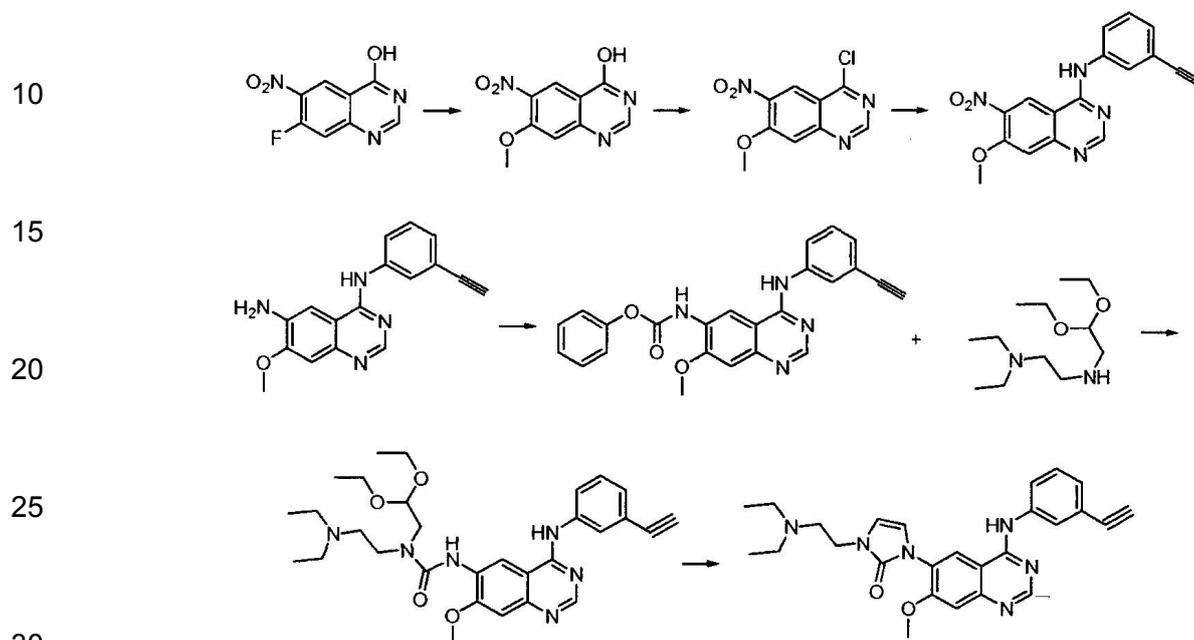
50 Se disolvió N4-(3-etinilfenil)-7-fluoroquinazolina-4,6-diamina (50 mg, 0.18 mmol) en DMF (2 mL) que contenía piridina (17.5 µL, 0.21 mmol). Se añadió cloroformato de fenilo (23 µL, 0.18 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a 70° C durante 1 hora para dar fenil 4-(3-etinilfenilamino)-7-fluoroquinazolina-6-ilcarbamato. Se añadió N1-(2,2-dietoxietil)-N2,N2-dietilano-1,2-diamina (42 mg, 0.18 mmol) y se agitó a 70° C durante 2.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y purificó con una columna de sílice para dar 45 mg (70%) de 1-(2,2-dietoxietil)-1-(2-(dietilamino)etil)-3(4-(3-etinilfenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-il) urea.

60 A una solución de 1-(2,2-dietoxietil)-1-(2-(dietilamino)etil)-3(4-(3-etinilfenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-il) urea (45 mg, 0.08 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (28.5 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y purificó con una columna de sílice para dar el Compuesto 164 como un sólido amarillo con un rendimiento del 90%.

65 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 10.18 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.65 (d, J = 11.2Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.66 (t, J=2.8Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.49- 2.53 (m, 4H), 0.98- 0.93 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 445 (M+1) .

**Ejemplo 165:** Síntesis de 3-(2-(dietilamino)etil)-1-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolina-6-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Compuesto 165)

5 Se muestra a continuación la vía sintética al Compuesto 165.



35 Se disolvió sodio (92 mg, 4 mmol) en metanol (4 mL) bajo nitrógeno a 0° C. Se añadió 7-fluoroquinazolin-4-ol (418 mg, 2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 2N HCl para ajustar su pH a 3-4. Después de que la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se concentró para dar 405 mg (92%) de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-ol.

Se convirtió 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-ol al Compuesto 165 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 160.

40 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.35- 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 0.97 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 457 (M+1) .

**Ejemplos 166-170:** Síntesis de los Compuestos 166-170

45 Los Compuestos 166-170 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 165.

Compuesto 166:

50 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.42- 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (t, J=2.8Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.31 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 416 (M+1) .

Compuesto 167:

55 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.42- 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (t, J=2.8Hz, 2H), 3.68- 3.57 (m, 4H), 3.59 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.51- 2.48 (m, 4H) ; MS (m/ e) : 471 (M+1) .

Compuesto 168:

60 <sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.42- 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.56 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.42 (s, 8H), 2.34 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 484 (M+1) .

65 Compuesto 169:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.41- 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.46- 2.50 (m, 6H), 1.80 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.00- 0.96 (m, 6H) ; MS (m/ e) : 471 (M+1) .

Compuesto 170:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 9.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.43- 7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.49 (d, J= 2.0Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.95 (s, 3H) ; MS (m/ e) : 396 (M+1) .

#### Ejemplo 171: Inhibición de la actividad del EGFR

Se sembraron células A431 (carcinoma epidermoide humano) en DMEM a  $2.5 \times 10^4$  células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. El Medio DMEM se descartó y las placas se lavaron con 200  $\mu$ L de medio DMEM libre de suero. Después se descartó el medio, se añadieron 90  $\mu$ L de medio DMEM libre de suero a cada pocillo. Las placas se incubaron de nuevo durante la noche.

Cada compuesto de prueba se disolvió en DMEM libre de FBS (5%) que contenía DMSO para preparar una serie de soluciones a las concentraciones de 10, 3.3, 1.1, 0.37, 0.12, 0.04, 0.013 y 0.004  $\mu$ M. Las soluciones de los compuestos a varias concentraciones se añadieron a los pocillos (10  $\mu$ L/pocillo) excepto los controles. Las placas se incubaron bajo un 5% de CO<sub>2</sub> a 37° C durante 60 minutos. Se añadieron 10  $\mu$ L de 200 ng/ml de EGF (Biosource, PHG0064) a cada uno de los pocillos tratados con el compuesto y algunos de los controles, seguido por la incubación bajo un 5% de CO<sub>2</sub> a 37° C de nuevo durante 45 minutos.

Después de la retirada del medio, a cada pocillo se le añadieron 100  $\mu$ L de regulador de lisis celular que contenía 50 mM de Tris-Cl (pH 8.0), 0.5 M de NaCl y 0.2 mM de EDTA, 0.1% de Triton X-100, e inhibidores de proteasa (1  $\mu$ g/ml de aprotinina, 0.75  $\mu$ g/ml de leupeptina, 1  $\mu$ g/ml de pepstatina, 1 mM de DTT, 500  $\mu$ M de vanadato de sodio, y 1 mM de PMSF). Tener en cuenta que los inhibidores de la proteasa se añadieron inmediatamente antes del uso. El lisado celular se mantuvo a -80° C durante la noche.

Se añadieron 100  $\mu$ L de 0.5  $\mu$ g/ml de anticuerpo anti-EGFR (Perkin Elmer, AF231) en PBS a una placa amarilla DELFIA de 96 pocillos (Perkin Elmer, AAAND-0001) y se incubaron a 25° c durante la noche con agitación suave. El medio se descartó y la placa se lavó con 200  $\mu$ L de regulador de lavado DELFIA 3 veces. Se añadieron 200  $\mu$ L de regulador de bloqueo (regulador PBS que contenía 0.137 M de NaCl, 0.0027 M de KCl, 0.01 M de Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH=7.4, y un 1% de BSA) para iniciar el procedimiento de bloqueo. La placa se incubó a 25° C durante 1 hora con agitación suave.

Se descartó el regulador de bloqueo y la placa se lavó con 200  $\mu$ L de regulador de lavado DELFIA (regulador PBS que contenía 0.05% de Tween-20) 3 veces. Se añadieron 80  $\mu$ L del diluyente de muestra (20 mM de Tris-Cl/pH7.3, 150 mM de NaCl, 0.1% de BSA, y 0.05% de Tween-20) y 20  $\mu$ L del lisado celular anteriormente obtenido a cada pocillo. La incubación se continuó a 25° C durante 1 hora con agitación suave.

La placa se lavó de nuevo con 200  $\mu$ L de regulador de lavado DELFIA 3 veces. Se añadieron 100  $\mu$ L de 0.5  $\mu$ g/ml de anticuerpo Eu-PT66 (Perkin Elmer, AD0040) en regulador de ensayo DELFIA (Perkin Elmer, 1244-106) y se incubó a 25° C durante 1 hora con agitación suave. Después de lavarse con 200  $\mu$ L de regulador de lavado DELFIA 3 veces, se añadieron 100  $\mu$ L de potenciador DELFIA (Perkin Elmer, 4001-0010). La incubación se continuó a 25° C durante 30 minutos con agitación suave.

Se midió la fluorescencia a 620 nm por Victor<sup>3</sup> (340 nm de excitación y 620 nm de emisión)

Las tasas de inhibición se calcularon como sigue:

$$\text{Inhibición(\%)} = 100 - \frac{\text{señal del pocillo del compuesto} - \text{señal del pocillo de células}}{\text{señal del pocillo de EGF} - \text{señal del pocillo de células}} \times 100\%$$

donde "señal del pocillo del compuesto" representa la fluorescencia detectada del pocillo que contenía células, un compuesto de prueba, y EGF; "señal del pocillo de células" representa la fluorescencia detectada del pocillo que contenía células, pero no un compuesto de prueba y EGF; y "señal del pocillo de EGF" representa la fluorescencia detectada del pocillo que contenía células y EGF, pero no un compuesto de prueba.

Los valores de  $IC_{50}$  (concentración requerida para inhibir la actividad del EGFR al 50%) se calcularon posteriormente usando el software XL-Fit 2.0.

5 Los resultados muestran que todos los compuestos 1-170 inhibieron la actividad del EGFR. Sus valores de  $IC_{50}$  variaron de 0.0001  $\mu$ M a 10  $\mu$ M.

#### **OTRAS REALIZACIONES**

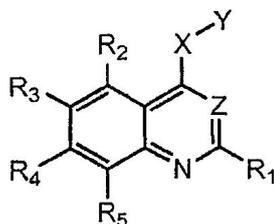
10 Todas las características divulgadas en esta especificación pueden ser combinadas en cualquier combinación. Cada característica divulgada en esta especificación puede ser reemplazada por una característica alternativa que sirve para el mismo propósito o uno equivalente o similar. Por lo tanto, a menos que se afirme expresamente lo contrario, cada característica divulgada es sólo un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

15 De la descripción anterior, alguien experto en la técnica puede fácilmente averiguar las características esenciales de la presente invención y, sin salirse del ámbito de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones. Por ejemplo, se pueden hacer y usar compuestos estructuralmente análogos a los compuestos de esta invención para practicar esta invención. En consecuencia, otras realizaciones están también dentro de las reivindicaciones.

20

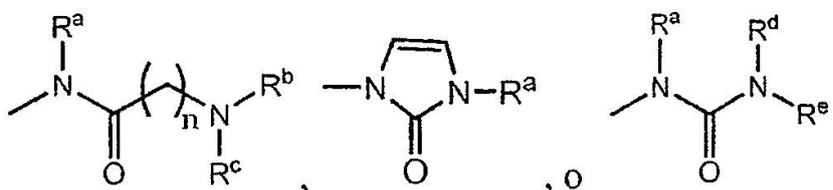
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula siguiente:



y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que

cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$ , es independientemente H, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, alquiltio, alquilcarbonilo, carboxi, alcocarbonilo, carbonilamino, sulfonilamino, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; uno de  $R_3$  y  $R_4$  es

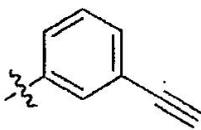


en la que  $n$  es 1, 2, 3, 4, ó 5; cada uno de  $R^a$ ,  $R^b$ , y  $R^c$ , es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, o  $R^b$  y  $R^c$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, no saturado o aromático que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y cada uno de  $R^d$  y  $R^e$ , es independientemente H, alquilo, alquenilo, o alquinilo; o  $R^d$  y  $R^e$  junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, no saturado o aromático que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y el otro de  $R_3$  y  $R_4$  es H, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, alquiltio, alquilcarbonilo, carboxi, alcocarbonilo, carbonilamino, sulfonilamino, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; X es O, S o  $NR^f$ , en donde  $R^f$  es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; Y es fenilo sustituido con alquinilo, o fusionado con otro anillo de 3-8 miembros; Z es N o C-CN.

2. El compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O, NH, o  $N-CH_3$ .

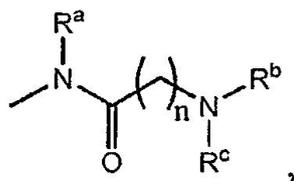
4. El compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es



5. El compuesto de la reivindicación 4 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O, NH,  $N-CH_3$  y Z es N.

6. El compuesto de la reivindicación 1 ó 5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de  $R_3$  y  $R_4$  es

5

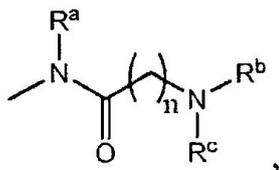


10 en el que n es 1 y cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

15 7. El compuesto de la reivindicación 1 ó 5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

15

20



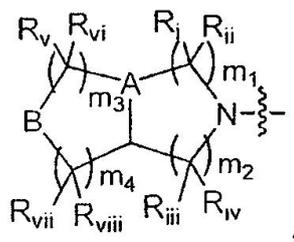
25 en el que n es 1 ó 2; R<sup>a</sup> es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, no saturado o aromático que contiene de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

25

30 8. El compuesto de la reivindicación 7 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo bicíclico de la fórmula siguiente:

30

35



40

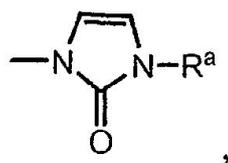
45 en donde cada uno de m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, m<sub>3</sub> y m<sub>4</sub> es independientemente 0, 1, 2 ó 3; A es N o CR; B es NR o CRR', cada R y R' siendo independientemente H, alquilo o halo; y cada uno de R<sub>i</sub>, R<sub>ii</sub>, R<sub>iii</sub>, R<sub>iv</sub>, R<sub>v</sub>, R<sub>vii</sub> y R<sub>viii</sub>, es independientemente H, alquilo o halo.

45

50 9. El compuesto de la reivindicación 1 ó 5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

50

55



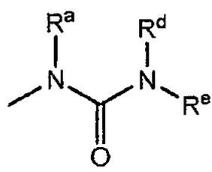
en el que R<sup>a</sup> es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

60 10. El compuesto de la reivindicación 1 ó 5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

60

65

5



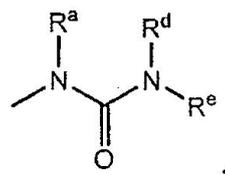
10

en el que R<sup>a</sup> es H, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; y cada uno de R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> es independientemente H, alquilo o alquiniilo.

15

11. El compuesto de la reivindicación 1 ó 5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es

20



25

en el que R<sup>a</sup> es H, alquilo, alquenoilo o alquiniilo; y R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup>, junto al nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, no saturado o aromático de 3-12 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

30

12. El compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es cualquiera de los Compuestos 1-80, 84-91, 93-101, 103, 104 y 106-170.

35

13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento del cáncer.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer, es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, o cáncer de páncreas.