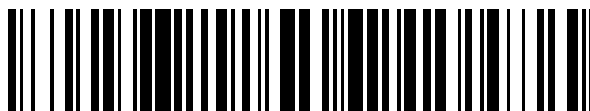


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 593**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/517</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/22</b>	(2006.01)	<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/28</b>	(2006.01)		
<b>A61K 45/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 27/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2008 E 08849029 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2221301**

54 Título: **Derivado de heteroariloxi quinazolina**

30 Prioridad:

**12.11.2007 JP 2007293256**

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

**12.09.2014**

73 Titular/es:

**MSD K.K. (100.0%)  
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita Chiyoda-  
ku  
Tokyo 102-8667, JP**

72 Inventor/es:

**ASAI, MASANORI;  
IINO, TOMOHARU;  
SUGA, TAKUYA;  
OHNO, AKIO y  
OHTAKE, NORIKAZU**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 493 593 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de heteroariloxi quinazolina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a activadores de la glucoquinasa que contienen derivados de heteroariloxi quinazolina como ingredientes activos. La presente invención se refiere adicionalmente a nuevos derivados de heteroariloxi quinazolina.

10

**Antecedentes de la invención**

Glucoquinasa (GK) (ATP: D-hexosa 6-fosfotransferasa, EC 2.7.1.1) es una de las cuatro hexoquinasas de mamífero (hexoquinasa IV). Las hexoquinasas son enzimas de la primera etapa de la vía glucolítica y catalizan la reacción de glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucoquinasa se expresa principalmente en células hepáticas y células beta pancreáticas, y desempeña un importante papel en el metabolismo de la glucosa de cuerpo entero controlando la etapa determinante de la velocidad en el metabolismo de la glucosa en estas células. Las glucoquinasas expresadas en las células hepáticas y beta del páncreas difieren en la secuencia de los 15 aminoácidos en N-terminal debido a una diferencia en el corte y empalme, respectivamente, mientras que sus características enzimáticas son idénticas. Las actividades enzimáticas de las tres hexoquinasas (I, II y III) aparte de la glucoquinasa se saturan a una concentración de glucosa de 1 mM o menor, mientras que la Km de la glucoquinasa en glucosa es 8 mM, lo que está cerca de los niveles fisiológicos de glucosa en sangre. De acuerdo con lo anterior, el metabolismo de la glucosa intracelular mediada por la glucoquinasa se acelera en respuesta a los cambios en los niveles de glucosa en sangre mediante el incremento de los niveles posprandiales de glucosa (10-15 mM) con respecto a la glucosa normal (5 mM).

25

Durante alrededor de 10 años se ha mantenido la hipótesis de que la glucoquinasa sirve como sensor de glucosa para las células beta pancreáticas y el hígado (véase, por ejemplo, el documento no patente 1). Recientes resultados de ratones en los que se ha manipulado genéticamente la glucoquinasa han confirmado que la glucoquinasa sí desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa sistémica. Los ratones que carecen del gen de la glucoquinasa funcional mueren poco después del nacimiento (por ejemplo, véase el documento no patente 2), mientras que los ratones sanos y diabéticos que sobreexpresan glucoquinasa tienen niveles menores de glucosa en sangre (véase, por ejemplo, el documento no patente 3). Con el incremento de los niveles de glucosa, las reacciones de las células beta del páncreas y de los hepatocitos, aunque diferentes, actúan ambas hacia la disminución de la glucosa en sangre. Las células beta del páncreas secretan más insulina, mientras que el hígado capta la glucosa y la almacena como glucógeno, al tiempo que también reduce la liberación de glucosa.

35

Dicha variación en la actividad enzimática de la glucoquinasa es importante para la homeostasis de la glucosa mediada por las células beta del páncreas y los hepatocitos. Se ha encontrado una mutación en el gen de la glucoquinasa en un caso de diabetes en la juventud, denominada MODY2 (diabetes juvenil de inicio en la madurez) y se ha demostrado que la reducción de la actividad de la glucoquinasa es responsable del incremento de la glucosa en sangre (véase, por ejemplo, el documento no patente 4). Por el contrario, se han descubierto familias que tienen una mutación que incrementan la actividad de la glucoquinasa y estos individuos exhiben hipoglucemia (véase, por ejemplo, el documento no patente 5).

40

Esto sugiere que en seres humanos la glucoquinasa también funciona como sensor de glucosa y, por tanto, desempeña un importante papel en la homeostasis de la glucosa. Es probable que se pueda conseguir la regulación de la glucosa usando un sistema sensor de la glucoquinasa en la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus de tipo II. Dado que los activadores de la glucoquinasa deberían tener efectos de aceleración de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y de estimulación de la captación de glucosa e inhibición de la liberación hepática de glucosa, es probable que sean útiles como agentes terapéuticos para pacientes con diabetes mellitus de tipo II.

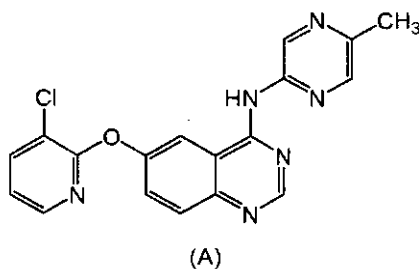
50

En los últimos años se ha hallado que la glucoquinasa de las células beta pancreáticas se expresa localmente en el cerebro de rata, en particular en el hipotálamo ventromedial (VMH). Aproximadamente un 20 % de las neuronas de VMH se denominan "neuronas respondedoras a glucosa" y durante mucho tiempo se ha considerado que desempeñan un importante papel en el control del peso corporal. La administración de glucosa en el cerebro de rata reduce el consumo de alimentos, mientras que la inhibición del metabolismo de la glucosa mediante administración intracerebral del análogo de la glucosa glucosamina produce hiperfagia. Los experimentos electrofisiológicos han indicado que las neuronas respondedoras a glucosa se activan en respuesta a los cambios en los niveles fisiológicos de glucosa (5-20 mM) pero que su activación se ve inhibida con la inhibición del metabolismo de la glucosa mediante, por ejemplo, glucosamina. El sistema de detección de niveles de glucosa en el VMH se pretende que esté basado en un mecanismo mediado por la glucoquinasa similar al de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. De acuerdo con esto, las sustancias que activan la glucoquinasa en el VMH además de en el hígado y las células beta pancreáticas no solo exhiben un efecto rectificador de glucosa sino que también potencialmente rectifican la glucosa, que es un problema para la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus de tipo II.

65

La descripción anterior indica que los compuestos que tienen efectos activadores de la glucoquinasa son útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos para la diabetes mellitus, como agentes terapéuticos y/o profilácticos para las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, tales como retinopatía, nefropatía, neurosis, cardiopatía isquémica y arterioesclerosis, y, además, como agentes terapéuticos y/o profilácticos para la obesidad.

5 Como compuesto asociado con un derivado de heteroariloxi quinazolina de acuerdo con la presente invención, por ejemplo un compuesto representado por la fórmula siguiente (A):



10 Se divulga en el documento patente 1.

Aunque se está de acuerdo en la actividad GK entre el compuesto representado por la fórmula (A) y un compuesto de acuerdo con la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (A) no tiene grupo dimetilaminoetoxi como sustituyente esencial en un anillo de piridina.

Documento de patente 1: WO2005/090332

Documento no patente 1: Garfinkel D. et al., Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells, American Journal Physiology, vol. 247 (3Pt2) 1984, pp. 527-536

20 Documento no patente 2: Grupe A. et al., Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis, Cell, vol. 83, 1995, pp. 69-78

Documento no patente 3: Ferre T. et al., Correction of diabetic alterations by glucokinase, Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., vol. 93, 1996, pp. 7225-7230

25 Documento no patente 4: Vionnet N. et al., Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus, Nature Genetics, vol. 356, 1992, pp. 721-722

Documento no patente 5: Glaser B. et al., Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation, New England Journal Medicine, vol. 338, 1998, pp. 226-230

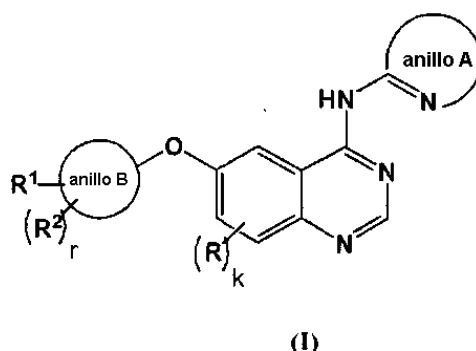
### Sumario de la invención

30 Es deseable proporcionar agentes terapéuticos y/o profilácticos para la diabetes mellitus que se unan a la glucoquinasa para aumentar la actividad de la glucoquinasa y para proporcionar agentes antiobesidad que simulen y actúen sobre el centro de la saciedad activando la glucoquinasa. La presente invención también proporciona compuestos que tienen eficacia farmacológica y/o más propiedades excelentes como medicamentos. También se proporcionan activadores de la glucoquinasa, que comprenden, de acuerdo con la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingredientes activos. También se proporcionan agentes terapéuticos para la diabetes mellitus que comprenden, de acuerdo con la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingredientes activos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden, de acuerdo con la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingredientes activos. Además, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: Compuestos de acuerdo con la presente invención usados para tratar, prevenir y/o retrasar el inicio de la diabetes mellitus de tipo 2, otros fármacos y vehículos farmacéuticamente aceptables.

45 Los presentes inventores realizaron una investigación exhaustiva para encontrar que la introducción de un grupo dimetilaminoetoxi o similares como sustituyente en un anillo de quinazolina en compuestos de quinazolina que tienen acción de activación de GK en los resultados de la técnica relacionada en gran mejora de la eficacia del fármaco y/o propiedades tales como la solubilidad en comparación con los compuestos de quinazolina en la técnica relacionada, y, de este modo, se realizó la invención.

50 Específicamente, la presente invención se refiere a.

(1) un compuesto representado por la fórmula (I):

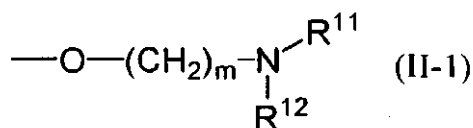


en la que el anillo A representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, oxadiazolil e isoxazolilo, que puede tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene 1-3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> diferentes o idénticos, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, o representa un anillo en el que el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y un anillo benceno o piridina están condensados.

el anillo B representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno.

R representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo y alquilo C<sub>1-6</sub>, que tiene 1-3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> diferentes o idénticos, átomos de halógeno o grupos hidroxilo; k representa un número entero de 0 a 4;

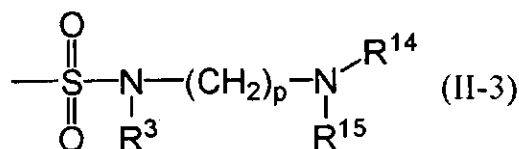
R<sup>1</sup> indica un grupo representado por la fórmula (II-1)



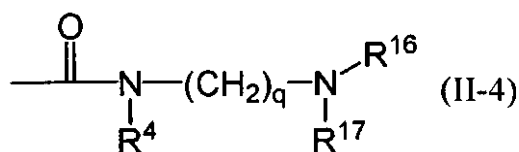
en la que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno idénticos o diferentes, o cualquier átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, junto con R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup>, pueden constituir anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros; cualquier átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> puede estar sustituido por un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; el átomo de nitrógeno al que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> está unidos puede formar N-óxido; y m representa un número entero de 2 a 6, un grupo representado por una fórmula (II-2)



en la que R<sup>13</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo o carbonilo; n representa un número entero de 1 a 6; cuando R<sup>13</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>, el alcoxi C<sub>1-6</sub>, junto con cualquier átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, pueden formar anillos alifáticos de 5 a 7 miembros; y cualquier átomo de carbono en (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo representado por una fórmula (II-3)



en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son sinónimos con los R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> anteriores; p representa un número entero de 2 a 6; y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo representado por una fórmula (II-4)



en la que R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son sinónimos con los R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> anteriores;

q representa un número entero de 2 a 6; y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcocarbonilo, N-alquilcarbonilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene 1-3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>, iguales o diferentes, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos carboxilo, grupos alcocarbonilo, grupos N-alquilcarbamoilo, grupos N,N-dialquilcarbamoilo o grupos alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> y el sustituyente que pueda tener el anillo B; u

r representa un número entero de 0 a 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

(2) El compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior, en el que el anillo B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupos pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo e isoxazolilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(3) el compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior, en el que el anillo A se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, piridinilo, triazolilo e isoxazolilo, que pueden tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo inferior que tiene 1-3 grupos alcoxi inferior idénticos o diferentes, átomos de halógeno o grupos hidroxilo; y el anillo B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupos piridinilo y pirimidinilo.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(5) el compuesto de acuerdo con los puntos (1) a (3) anteriores, en el que R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) el compuesto de acuerdo con los puntos (1) a (3) anteriores, en el que R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores, en el que R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(8) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores, en el que R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) el compuesto de acuerdo con el punto (5) anterior, en el que uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es un átomo de hidrógeno y el otro es un alquilo inferior o grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(10) el compuesto de acuerdo con el punto (5) anterior, en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno de forma independiente grupos alquilo inferior o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(11) el compuesto de acuerdo con el punto (5) anterior, en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros constituidos por R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, (el átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> puede formar N-óxido; y los anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno iguales o diferentes) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(12) el compuesto de acuerdo con el punto (5) anterior, en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros formados por R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (cualquier átomo de carbono en (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(13) el compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es

6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

6-({2-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

6-({6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

6-({5-[3-(dimetilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

6-({5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

6-({5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

6-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]pirimidin-5-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]pirimidin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,

N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-[2-(piperidin-1-il)etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina,

6-({5-[2-[etil(metil)amino]etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,

6-({5-[2-(dietilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,

6-({5-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,

6-({5-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,

N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-[2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina clorhidrato,

N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-[2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina clorhidrato,

6-({5-[2-(ciclobutilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,

6-({5-[2-(ciclopentilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,

- 6-({3-cloro-5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato  
6-({5-[2-(etilamino)etoxi]-3-fluoropiridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({3-cloro-5-[3-(etilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato  
6-({3-cloro-5-[3-(isopropilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato  
5 6-({3-cloro-5-[3-(metilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato  
6-({5-(azetidín-3-iloxi)-3-cloropiridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({5-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({5-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]-3-fluoropiridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({5-[(2S)-2-(metilamino)propil]oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
10 6-({5-[(2R)-2-(metilamino)propil]oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-({5-[(1-metilazetidín-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-(2-piperidín-2-il)etoxi}pirrolidín-2-il}oxi)quinazolin-4-amina,  
N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-[2-(1-metilpirrolidín-2-il)etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
15 6-({3-cloro-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato  
6-({3-fluoro-5-(2-pirrolidín-1-iletóxi)piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metilpiridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina.  
6-({5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
20 6-({5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
N-(1-metilpirazin-2-il)-6-({5-(2-pirrolidín-2-iletóxi)pirrolidín-2-il}oxi)quinazolin-4-amina,  
6-({3-fluoro-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({3-fluoro-5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
25 6-({3-metil-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({5-[2-azetidín-1-iletóxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
6-({3-cloro-5-(3-pirrolidín-1-ilpropoxi)piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-pirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-pirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
30 6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinazolin-4-amina.  
6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(3-metil)-1,2,4-riadiazol-5-il)quinazolin-4-amina,  
6-({5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(3-metil)-1,2,4-riadiazol-5-il)quinazolin-4-amina,  
2-({5-cloro-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,  
6-({3-cloro-5-(2-metoxietóxi)piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
2-({6-cloro-5-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,  
35 2-({6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,  
3-({6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)propan-1-ol,  
2-({5-fluoro-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,  
(2R)-2-({5-cloro-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)propan-1-ol,  
(2R)-1-({6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)propan-2-ol,  
40 (2S)-1-({6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)propan-2-ol,  
2-({5-cloro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,  
2-({5-cloro-6-({4-(pirazin-2-ilamino)quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,  
2-({5-fluoro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,  
3-({5-cloro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)propan-1-ol,  
45 Ácido {5-cloro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi}acético,  
5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-  
3-sulfonamida,  
5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-  
3-sulfonamida,  
50 5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)nicotinamida,  
5-cloro-N-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)-N-(2-pirrolidín-1-iletóxi)nicotinamida,  
3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)isonicotinamida,  
5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)nicotinamida,  
N,N-dimetil-2-({5-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanamina clorhidrato,  
55 N-metil-2-({5-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanamina clorhidrato,  
N-etil-2-({5-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanamina clorhidrato,  
N-(2-({6-({4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etil)propan-2-amina clorhidrato,  
N-2-({6-({4-[(5-metilpiridin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etil)propan-2-amina clorhidrato,  
60 6-({5-(2-aminoetóxi)-3-cloropiridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
N-(2-({6-({4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etil)propan-2-amina clorhidrato,  
N-etil-2-({6-({4-[(2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanamina clorhidrato  
N-[2-({6-({4-[(2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etil)ciclopropanamina  
clorhidrato,  
65 N-(2-({6-({4-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etil)propan-2-amina clorhidrato,  
N-metil-2-({6-({4-[(2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanamina

clorhidrato

N-(2-{{5-metil-6-({4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi}piridin-3-il)oxi}etil)propan-2-amina

clorhidrato,

N-(2-{{6-({4-[(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi}piridin-3-il)oxi}etil)propan-2-amina

clorhidrato,

(3R)-3-fluoro-1-(2-{{5-metil-6-({4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi}piridin-3-il)oxi}etil)pirrolidona

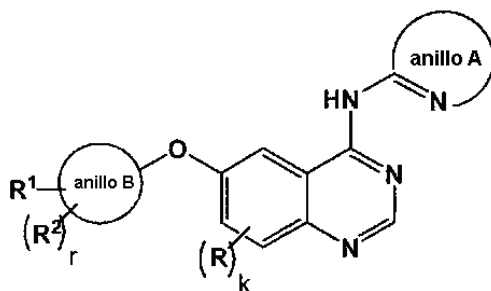
clorhidrato o

2-{{5-metil-6-({4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi}piridin-3-il)oxi}etanol o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(14) una composición farmacéutica que comprende (1) a (3), descritos más adelante, usada para tratar, prevenir y/o retrasar el inicio de la diabetes mellitus de tipo 2:

(1) el compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior, representado por la fórmula (I):



(I)

[en la que cada símbolo tiene la misma definición que se ha especificado anteriormente];

(2) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en (a) a (i) descritos más adelante: (a) otros activadores de la glucoquinasa; (b) biguanidas; (c) agonistas de PPAR; (d) insulina; (e) somatostatinas; (f) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa; (g) secretagogos de la insulina; (h) inhibidores de DPP-IV (inhibidores de la dipeptidil peptisasa); y (i) facilitadores de la captación de glucosa; y

(3) vehículos farmacéuticamente aceptables

(15) un activador de la glucoquinasa que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de los puntos (1) a (13) anteriores o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo;

(16) un agente terapéutico para la diabetes mellitus que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (13) anteriores o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo;

(17) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (13) anteriores o la sal farmacéuticamente aceptable de mismo.

Los derivados de heteroariloxi quinazolina de acuerdo con la presente invención representados por la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen potentes efectos activadores de la glucoquinasa y, por tanto, son útiles para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus, complicaciones de la diabetes mellitus u obesidad. Los derivados de heteroariloxi quinazolina de acuerdo con la presente invención también tienen propiedades considerablemente mejoradas, tales como solubilidad y/o eficacia del fármaco, en comparación con los derivados de 2-piridincarboxamida en la técnica relacionada y, por tanto, son más excelentes como medicamentos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son adaptables para ambos tipos de diabetes mellitus, diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI) y diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI).

Como se usa en el presente documento, una complicación de la diabetes mellitus se refiere a una enfermedad que aparece debido al inicio de la diabetes mellitus. Específicamente, ejemplos de complicaciones de diabetes mellitus incluyen nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética y arteriosclerosis diabética.

#### Descripción detallada de la invención

Los significados de términos como se usan en el presente documento se describen a continuación y un compuesto de acuerdo con la presente invención se describe con mayor detalle.

El término "alquilo inferior" se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado y abarca, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo,

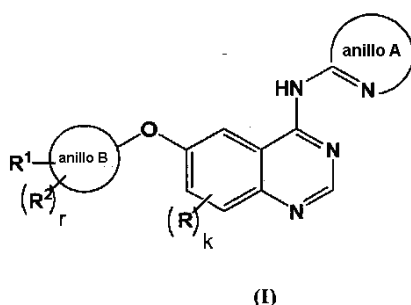
1,2,2-trimetilpropio y 1-etil-2-metilpropilo.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del hidroxilo está sustituido por el alquilo inferior mencionado anteriormente y abarca, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi and isohexiloxi.

El término "halógeno" abarca, por ejemplo, átomos de flúor, cloro, bromo y yodo

El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene con de tres a siete átomos de carbono, por ejemplo específicamente ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Con el fin de divulgar específicamente un compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención



[en la que cada símbolo tiene la misma definición que se ha especificado anteriormente] cada símbolo usado en la fórmula (I) se describe en referencia a ejemplos específicos.

El anillo A representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, oxadiazolil e isoxazolilo, que pueden tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo inferior que tiene 1-3 grupos alcoxi iguales o diferentes o átomos de halógeno o grupos hidroxilo, o significa un anillo en el que el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y un anillo benceno o piridina están condensados.

Específicamente, el anillo A representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, oxadiazolil e isoxazolilo no sustituidos, o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y un anillo benceno o piridina están condensados; o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, oxadiazolil and isoxazolilo, que pueden tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y un alquilo inferior que tiene 1-3 grupos alcoxi inferior iguales o diferentes, átomos de halógeno o grupos hidroxilo.

Un grupo alquilo inferior que es un sustituyente del anillo A abarca los mismos grupos que los grupos de alquilo inferior definidos anteriormente.

Un grupo alcoxi inferior que es un sustituyente del anillo A abarca los mismos grupos que los grupos de alcoxi inferior definidos anteriormente.

Un átomo de halógeno que es un sustituyente del anillo A abarca los mismos grupos que los átomos de halógeno definidos anteriormente.

Un grupo cicloalquilo que es un sustituyente del anillo A abarca los mismos grupos que los grupos cicloalquilo definidos anteriormente.

Un grupo alquilo inferior que tiene 1-3 grupos alcoxi inferior iguales o diferentes, átomos de halógeno o grupos hidroxilo que es un sustituyente del anillo A abarca los mismos grupos que el grupo definido anteriormente que tiene 1-3 grupos alcoxi inferior iguales o diferentes, átomos de halógeno o grupos hidroxilo.

El anillo A abarca grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, piridinilo, triazolilo y tiazolopiridinilo, que pueden tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo inferior que tiene 1-3 grupos alcoxi inferior iguales o diferentes, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, más específicamente, por ejemplo, grupos pirazolilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo,



1-isopropil-1H-pirazol-3-ilo, 1-propil-1H-pirazol-3-ilo, pirazinilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 5-etilpirazin-2-ilo, 5-isopropilpirazin-2-ilo, 5-propilpirazin-2-ilo, [1,3]hi-azolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-metoxi-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 5-metil-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il and 2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo.

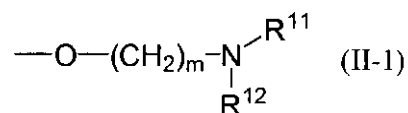
5 El anillo B significa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno.

10 El anillo B abarca los grupos piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolil e isoxazolilo, entre los cuales se prefieren los grupos piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

R indica un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, y, teniendo el alquilo inferior 1-3 grupos alcoxi inferior iguales o diferentes, átomos de halógeno o grupos hidroxilo.

15 El símbolo k indica un número entero de 0 a 4.

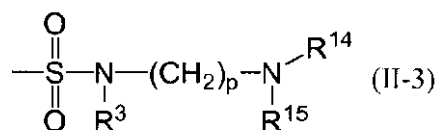
R<sup>1</sup> indica un grupo representado por la fórmula (II-1)



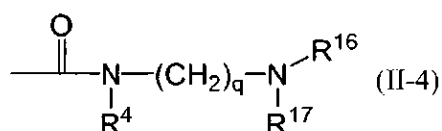
20 un grupo representado por la fórmula (II-2)



25 un grupo representado por la fórmula (II-3)



30 Y un grupo representado por la fórmula (II-4)



Se describe el grupo representado por la fórmula (II-1).

35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> indican cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

La expresión "alquilo inferior" representado por R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se refiere a un grupo idéntico tal como "alquilo inferior" definido anteriormente y abarca específicamente, por ejemplo, grupos metilo, etilo, isopropilo y propilo.

40 El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" representado por R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

45 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman también anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros, Los anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1-3 átomos halógeno iguales o diferentes.

Ejemplos de anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros incluyen, específicamente, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, 2-metilpirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, hexametileneimin-1-ilo y 3-fluoro-pirrolidín-1-ilo.

50 Cualquier átomo carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, junto con R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> pueden formar también anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros.

Ejemplos de “anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros” formados por cualquier átomo carbono de  $(\text{CH}_2)_m$ , junto con  $\text{R}^{11}$  o  $\text{R}^{12}$  incluyen, específicamente, 1-metilazetidín-3-ilo, 1-etilazetidín-3-ilo, 1-isopropilazetidín-3-ilo, 1-iso-propilpirrolidín-3-ilo, 1-metilpirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, 1-metilpirrolidín-3-ilo, 1-etilpirrolidín-3-ilo y 1-metilpiperidín-4-ilo.

5 Cualquier átomo carbono de  $(\text{CH}_2)_m$  puede estar sustituido por el alquilo inferior definido con anterioridad.

El átomo de nitrógeno al que  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  están unidos pueden formar N-óxido.

10 El símbolo m indica un número entero de 2 a 6.

El grupo representado por la fórmula (II-2) se describirá a continuación.

$\text{R}^{13}$  se refiere a un grupo alcoxi inferior, hidroxilo o carboxilo.

15 El grupo alcoxi inferior representado por  $\text{R}^{13}$  se refiere a un grupo idéntico al alcoxi inferior definido anteriormente.

Además, cuando  $\text{R}^{13}$  es alcoxi inferior, el alcoxi inferior, junto con cualquier átomo de carbono de  $(\text{CH}_2)_n$ , pueden formar anillos alifáticos de 5 a 7 miembros.

20 Ejemplos de los anillos alifáticos de 5 a 7 miembros incluyen específicamente grupos ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

25 Cualquier átomo carbono de  $(\text{CH}_2)_m$  también puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior. El símbolo n indica un número entero de 1 a 6.

Se describe la fórmula (II-3).

$\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  son sinónimos con los  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  anteriores.

30  $\text{R}^3$  se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

El símbolo p indica un número entero de 2 a 6.

35 Se describe la fórmula (II-4).

$\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{17}$  son sinónimos con los  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  anteriores.

$\text{R}^4$  se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

40 El símbolo q indica un número entero de 2 a 6.

$\text{R}^2$  se refiere un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, alquilsulfonilo inferior y, teniendo el alquilo inferior 1-3 grupos alcoxi inferior iguales o diferentes, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos carboxilo, grupos alcóxicarbonilo, grupos N-alquilcarbamoilo, grupos N,N-dialquilcarbamoilo o grupos alquilsulfonilo inferior.

50  $\text{R}^1$  es, preferentemente, el grupo representado por la fórmula (II-1) o (II-2), más preferentemente el grupo representado por la fórmula (II-1).

En una realización preferida del grupo representado por la fórmula (II-1), por ejemplo, uno de  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo inferior o cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ .

55 En otra realización preferida del grupo representado por la fórmula (II-1), por ejemplo, cada uno de  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  es de forma independiente grupos alquilo inferior o cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ .

En otra realización preferida del grupo representado por la fórmula (II-1), por ejemplo  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  son anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros formados por  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, (los anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno iguales o diferentes; y el átomo de nitrógeno al que  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  están unidos pueden formar un N-óxido).

60 En otra realización preferida del grupo representado por la fórmula (II-1), por ejemplo  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  son anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros formados por  $\text{R}^{11}$  o  $\text{R}^{12}$  junto con cualquier átomo de carbono de  $(\text{CH}_2)_m$  (cualquier átomo de carbono en  $(\text{CH}_2)_m$  puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior).

65

Cualquier aspecto preferido de R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, k, m, n, p, q y r se puede combinar.

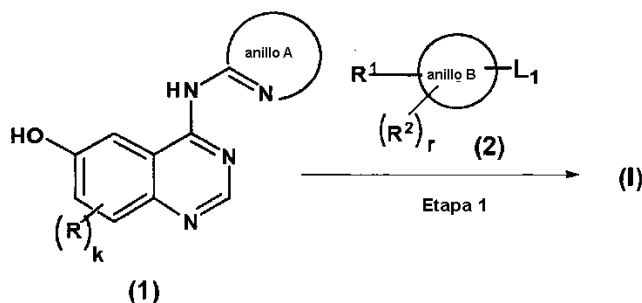
Compuestos representados por la fórmula (I) incluyen específicamente, por ejemplo,

- 5 6-((3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-((2-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-((6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-((5-[3-(dimetilamino)propoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-((5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
10 6-((5-[(1-metilazetidid-3-il)oxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-((2-[2-(dimetilamino)etoxi]pirimidin-5-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-((5-[2-(dimetilamino)etoxi]pirimidin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[[5-(2-piperidin-1-il)etoxi]piridin-2-il]oxi]quinazolin-4-amina,  
6-[[5-(2-[etil(metil)amino]etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
15 6-[[5-[2-(diethylamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[[5-[2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-yl]oxi]quinazolin-4-amina clorhidrato,  
N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[[5-[2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-yl]oxi]quinazolin-4-amina clorhidrato,  
20 6-[[5-[2-(ciclobutilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-[2-(ciclopentilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[3-cloro-5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-[2-(etilamino)etoxi]-3-fluoropiridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[3-cloro-5-[3-(etilamino)propoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
25 6-[[3-cloro-5-[3-(isopropilamino)propoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[3-cloro-5-[3-(metilamino)propoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-(azetidid-3-il)oxi]-3-cloropiridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-[(1-isopropilazetidid-3-il)oxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-[(1-etilazetidid-3-il)oxi]-3-fluoropiridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
30 6-[[5-[[2(S)-2-(metilamino)propil]oxi]piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-[[5-[[2(R)-2-(metilamino)propil]oxi]piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
6-[[5-[(1-methylazetidid-3-yl)methoxy]pyridin-2-yl]oxy]-N-(1-methyl-1H-pirazol-3-yl)quinazolin-4-amine hydrochloride,  
N-(1-methyl-1H-pirazol-3-yl)-6-[[5-(2-pyrrolidin-2-ylethoxy)pyridin-2-yl]oxy]quinazolin-4-amine,  
N-(1-methyl-1H-pirazol-3-yl)-6-[[5-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy]pyridin-2-yl]oxy]quinazolin-4-amine  
hydrochloride,  
35 6-[[5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
6-[[3-cloro-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[3-fluoro-5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
6-[[5-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metilpiridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina.  
40 6-[[5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
6-[[5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
N-(1-metilpirazin-2-il)-6-[[5-(2-pirrolidin-2-iletoxi)pirrolidin-2-il]oxi]quinazolin-4-amina,  
6-[[3-fluoro-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[3-fluoro-5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
45 6-[[3-metil-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[5-[2-azetidid-1-iletoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
6-[[3-cloro-5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
6-[[3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-pirazin-2-il]quinazolin-4-amina,  
6-[[5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-pirazin-2-il]quinazolin-4-amina,  
50 6-[[3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinazolin-4-amina.  
6-[[5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(3-metil)-1,2,4-riadiazol-5-il]quinazolin-4-amina,  
6-[[5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(3-metil)-1,2,4-riadiazol-5-il]quinazolin-4-amina,  
2-[[5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
6-[[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
55 2-[[6-cloro-5-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
2-[[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
3-[[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]propan-1-ol.  
2-[[5-fluoro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
(2R)-2- [[5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi] propan-1-ol,  
60 (2R)-1- [[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi] propan-2-ol,  
(2S)-1- [[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi] propan-2-ol,  
2-[[5-cloro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
2-[[5-cloro-6- [[4-(pirazin-2-ilamino)quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]etanol,  
2-[[5-fluoro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
65 3-[[5-cloro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]propan-1-ol,  
Ácido [[5-cloro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]acético,

5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-sulfonamida,  
 5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-sulfonamida,  
 5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)nicotinamida,  
 5-cloro-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida,  
 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)isonicotinamida,  
 5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)nicotinamida,  
 N,N-dimetil-2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-metil-2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-etil-2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-(2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 N-[[2-[[6-[[4-(piridin-2-ilamino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il]oxi]etil]propan-2-amina clorhidrato,  
 N-(2-[[6-((4-[(5-metilpiridin-2-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 6-[[5-(2-aminoetoxi)-3-cloropiridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 N-(2-[[6-((4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 N-etil-2-[[6-[[4-[[2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato  
 N-[2-[[6-[[4-[[2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]etil]ciclopropanamina  
 clorhidrato,  
 N-(2-[[6-((4-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 N-metil-2-[[6-[[4-[[2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-(2-[[5-metil-6-((4-[[2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina  
 clorhidrato,  
 N-(2-[[6-((4-[(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 (3R)-3-fluoro-1-(2-[[5-metil-6-((4-[[2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)pirrolidona  
 clorhidrato y  
 2-[[5-metil-6-((4-[[2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente.

30



[En la fórmula, L<sub>1</sub> representa un grupo saliente y los otros símbolos son los mismos que anteriormente.]

35 (Etapa 1)

Esta etapa es un procedimiento de hacer reaccionar un compuesto (1) y un compuesto (2) en presencia de una base para producir el compuesto (I) de la invención.

40 El compuesto (1) que se va a usar se puede producir de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (p. ej., documento WO2005/090332), o de acuerdo con un procedimiento similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un procedimiento habitual.

45 La base que se va a usar incluye, por ejemplo, terc-butóxido potásico, diisopropilamida de litio, terc-pentóxido de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio.

La cantidad de la base que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

50 El grupo saliente para L<sub>1</sub> es, por ejemplo, preferentemente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

La cantidad del compuesto (2) que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

5 No específicamente definido, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera en la reacción e incluye, por ejemplo, dimetilacetamida (esto se puede denominar DMA), N,N-dimetilformamida (esto se puede denominar DMF), dimetilsulfóxido (esto se puede denominar DMSO).

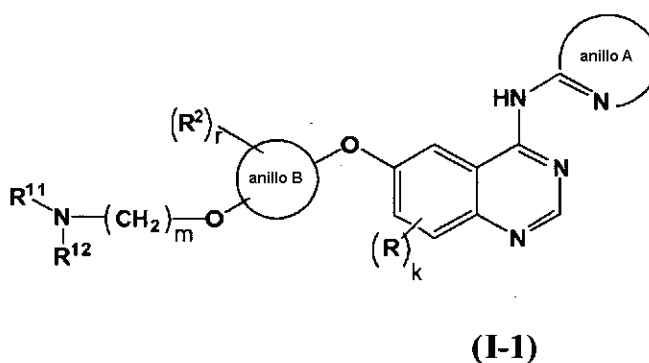
La temperatura de reacción puede ser, en general, de 80 a 200°C.

10 El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 50 horas, preferentemente de 2 a 25 horas.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo, en general, en un tubo sellado o en atmósfera de gas inerte.

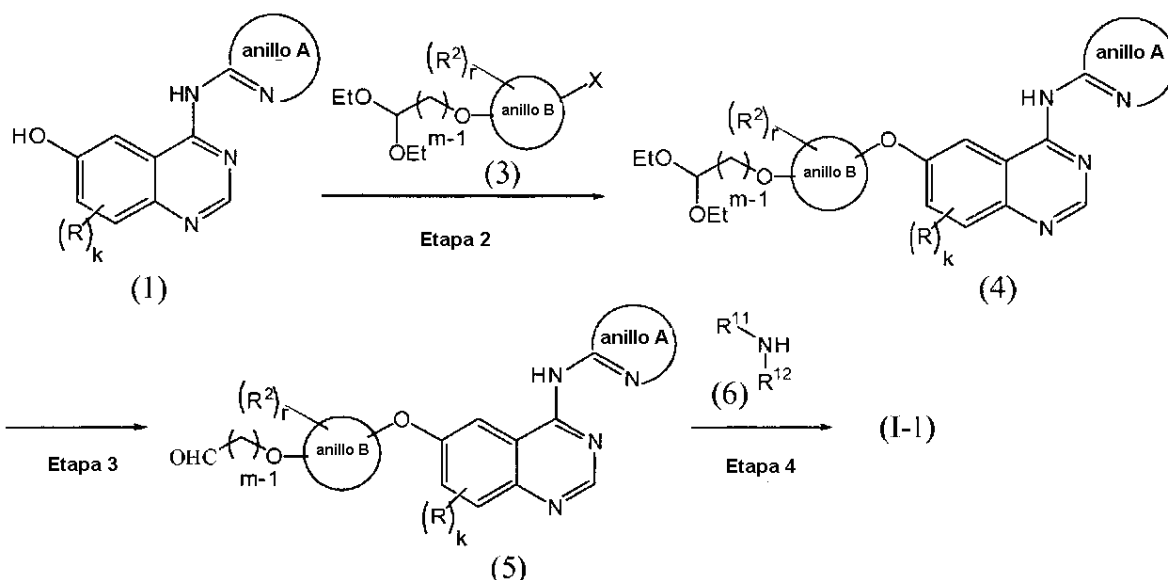
15 Obtenido de este modo, el compuesto (I) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía.

Los compuestos de una fórmula (I-1) de la invención:



20

se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



25

[En la fórmula, X representa un grupo saliente y los otros símbolos son los mismos que anteriormente.]

(Etapa 2)

30 Esta etapa es un procedimiento de hacer reaccionar un compuesto (1) y un compuesto (3) en presencia de una base para producir un compuesto (4).

La base que se va a usar incluye, por ejemplo, terc-butóxido potásico, diisopropilamida de litio, terc-pentóxido de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio.

5 La cantidad de la base que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

El grupo saliente para X es, por ejemplo, preferentemente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

10 El compuesto (3) que se va a usar incluye, en concreto, por ejemplo, 2,3-dicloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina, 2-(2,2-dietoxietoxi)-5-fluoropirimidina, 2-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidina, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina, 3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina.

15 La cantidad del compuesto (3) que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

20 No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, DMA, DMF, DMSO.

La temperatura de reacción puede ser, en general, de 10 a 200 °C.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo usando un reactor microondas.

25 El tiempo de reacción puede ser, en general, de 0,1 a 5 horas, preferentemente de 0,2 a 2 horas.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo, en general, en un tubo sellado o en atmósfera de gas inerte.

30 Obtenido de este modo, el compuesto (I) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

(Etapa 3)

35 Esta etapa es un método de hidrolizar el compuesto (4) con un ácido para producir un compuesto (5).

El ácido que se va a usar incluye ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético.

40 La cantidad del ácido que se va a usar puede ser, en general, de 1 a una cantidad de disolvente con respecto a 1 equivalente del compuesto (4), preferentemente de 1 a 100 equivalentes.

No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, DMF, metanol, etanol, agua y sus disolventes mixtos.

45 El tiempo de reacción puede ser, en general, de 0,2 a 10 horas, preferentemente de 0,2 a 5 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (5) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

50 (Etapa 4)

Esta etapa es un método de hacer reaccionar un compuesto (5) obtenido en la etapa anterior 3 y un compuesto (6) en presencia de un agente reductor para producir un compuesto (I-1) de la invención.

55 La cantidad del compuesto (6) que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 20 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 5 equivalentes.

60 El agente reductor que se va a usar incluye triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico.

La cantidad del agente reductor que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (5), preferentemente de 1 a 5 equivalentes.

65 Al sistema de reacción se pueden añadir cloruro de cinc, ácido acético, ácido trifluoroacético, cloruro de magnesio, trifluoruro de boro o similares y su cantidad puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (5), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

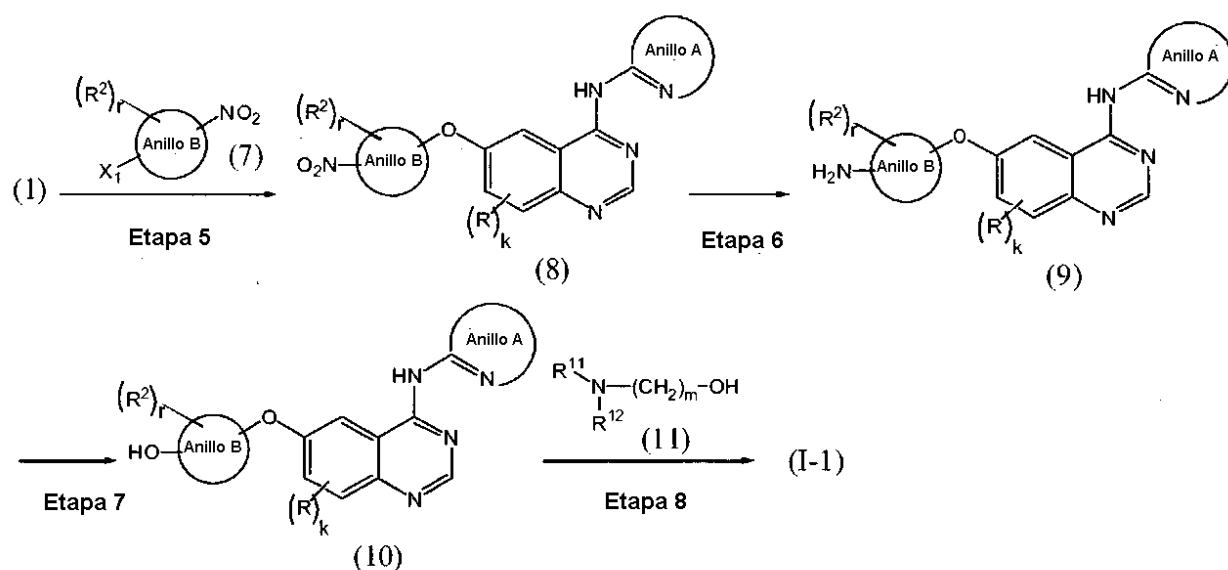
No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, metanol, etanol, ácido acético, tetrahidrofurano (THF), cloroformo, diclorometano. De estos, por ejemplo, se prefieren cloroformo, THF.

5 El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 24 horas, preferentemente de 1 a 8 horas.

La temperatura de reacción puede ser, en general, de 0°C a 100 °C, preferentemente de 0°C a 40°C.

10 Obtenido de este modo, el compuesto (I-1) de la invención se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía.

Los compuestos (I-1) de la invención también se pueden producir de acuerdo con el método siguiente:



15 [En la fórmula, X<sub>1</sub> representa un grupo saliente y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.]

20 (Etapa 5)  
Esta etapa es un método de hacer reaccionar eln compuesto (1) anterior con un compuesto (7) en presencia de una base para producir un compuesto (8).

25 La base que se va a usar incluye, por ejemplo, hidruro sódico, carbonato de cesio.  
La cantidad de la base que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

30 El grupo saliente para X<sub>1</sub> incluye, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El compuesto (7) que se va a usar incluye, por ejemplo, 5-bromo-2-nitropiridina.  
La cantidad del compuesto (7) que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 2 equivalentes.

No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, DMA, DMF, THF.

40 La temperatura de reacción puede ser, en general, de 20°C a 100 °C, preferentemente de 30°C a 80°C.

El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 50 horas, preferentemente de 1 a 20 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (8) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

5 (Etapa 6)

Esta etapa es un método de reducir el grupo nitro que tiene el compuesto (8), produciendo de este modo un compuesto (9).

10 El agente reductor que se va a usar incluye, por ejemplo, polvo de hierro, paladio.

La cantidad del agente reductor que se va a usar puede ser, en general, de 0,01 a 50 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (8), preferentemente de 0,1 a 10 equivalentes.

15 En el sistema de reacción puede haber presente cloruro amónico o acetato amónico, y la reacción se puede realizar en atmósfera de hidrógeno.

No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, metanol, etanol, THF, agua o sus disolventes mixtos.

20 La temperatura de reacción puede ser, en general, de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 50°C a 100°C.

El tiempo de reacción puede ser, en general, de 0,2 a 10 horas, preferentemente de 0,2 a 5 horas.

25 Obtenido de este modo, el compuesto (9) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

30 (Etapa 7)

Esta etapa es un método de convertir el grupo amino que tiene el compuesto (9) en un grupo hidroxilo, produciendo de este modo un compuesto (10).

35 La reacción en esta etapa se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto (9) con nitrito sódico en presencia de un ácido.

La cantidad de nitrito sódico que va a usar puede ser, en general, de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (9), preferentemente de 1 a 2 equivalentes.

40 El ácido que se va a usar incluye ácido sulfúrico.

La cantidad del ácido que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 200 equivalentes con respecto a 20 equivalente del compuesto (9), preferentemente de 50 a 100 equivalentes.

45 La temperatura de reacción puede ser, en general, de -20 °C a 30 °C, preferentemente de -20°C a 0°C.

El tiempo de reacción puede ser, en general, de 0,2 a 12 horas, preferentemente de 0,2 a 6 horas.

50 El compuesto (10) también se puede producir agitando el compuesto (5) anterior (en el que m es 3) en presencia de una base.

La base que se va a usar incluye, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina.

55 La cantidad de la base que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, THF.

60 La temperatura de reacción puede ser, en general, de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 0°C a 40°C.

El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 48 horas, preferentemente de 4 a 12 horas.

65 Obtenido de este modo, el compuesto (10) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.



(Etapa 8)

Esta etapa es un método de hacer reaccionar un compuesto (10) con un compuesto (11) para producir un compuesto (I-1) de la invención.

5 La reacción del compuesto (10) con un compuesto (11) se denomina reacción de Mitsunobu, que se puede efectuar en presencia de un compuesto fosfina y un compuesto azo, de acuerdo con un método descrito en la literatura (p. ej., "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products", de Mitsunobu O.; Synthesis, Vol. 1, 1981, pp. 1-28), o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con un método habitual combinado con él.

10 La cantidad del compuesto alcohol (11) que se va a usar puede ser, en general, de 0,5 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (10), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

15 El compuesto fosfina que se va a usar en esta etapa es, en general, por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina.

La cantidad del compuesto fosfina que se va a usar puede ser, en general, de 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 3 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (10).

20 El compuesto azo que se va a usar incluye, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo.

La cantidad del compuesto azo que se va a usar puede ser, en general, de 0,5 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 3 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (10).

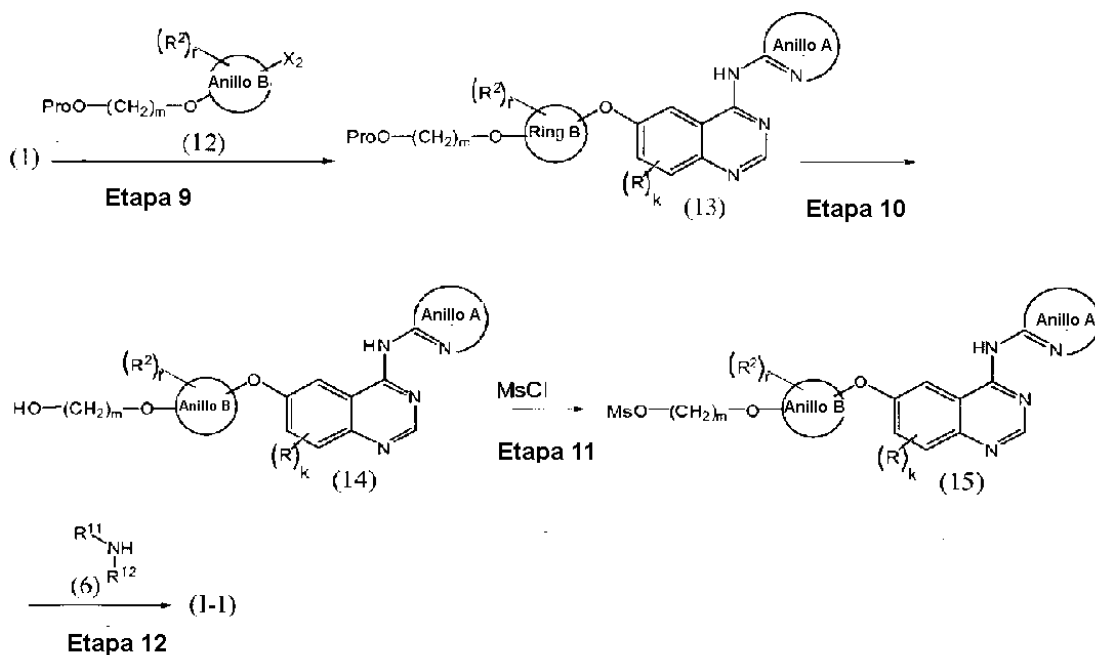
25 No definido específicamente, el disolvente de la reacción que se va a usar en esta etapa puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, THF, tolueno.

La temperatura de reacción en esta etapa puede ser, en general, de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de la reacción, preferentemente de 15°C a 30°C.

30 El tiempo de reacción en esta etapa puede ser, en general, de 1 a 48 horas, preferentemente de 4 a 12 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (I-1) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía.

35 El compuesto (I-1) de la invención también se puede producir de acuerdo con el método siguiente:



40 [En la fórmula,  $X_2$  representa un grupo saliente, Pro representa un grupo protector hidroxilo; Ms representa un grupo

metanosulfonilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.]

(Etapa 9)

5 Esta etapa es un procedimiento de hacer reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (12) en presencia de una base para producir un compuesto (13). La reacción en esta etapa se puede realizar de acuerdo con el método descrito en la etapa anterior 1 o 2 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un procedimiento habitual.

10 El compuesto (12) que se va a usar incluye, por ejemplo, 2-fluoro-5-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridina, 3-cloro-2-fluoro-5-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridina.

El grupo protector hidroxilo en el compuesto (12) incluye, por ejemplo, un grupo tetrahidropirano (THP), un grupo metoximetilo (MOM), un grupo etoxietilo (EE).

15 Obtenido de este modo, el compuesto (13) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

20 (Etapa 10)

Esta etapa es un método de eliminar el grupo protector hidroxilo Pro del compuesto (13) para producir un compuesto (14).

25 La eliminación del grupo protector en esta etapa se puede realizar del mismo modo que en el método descrito en la literatura (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con el mismo o combinándolo con un método habitual

30 Por ejemplo, cuando el grupo protector hidroxilo es un grupo THP, el compuesto (13) se puede hacer reaccionar con p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en un disolvente tal como etanol, eliminando de este modo el grupo THP.

El compuesto (14) también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (10) anterior con el compuesto (12-1):



35 (en el que Ms representa un grupo metanosulfonilo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente), en presencia de una base.

40 La base que se va a usar incluye, por ejemplo, terc-butóxido potásico, diisopropilamida de litio, carbonato de cesio, hidruro de sodio.

La cantidad de la base que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

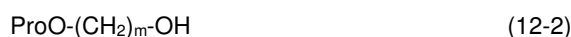
45 El compuesto (12-1) incluye, por ejemplo, metanosulfonato de (2S)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi), metanosulfonato de (2R)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilo, metanosulfonato de (1S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletilo.

No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, DMSO, THF, DMF, DMA.

50 La temperatura de reacción puede ser, en general, de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 50°C a 100°C.

El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 48 horas, preferentemente de 4 a 12 horas.

55 El compuesto (14) también se puede producir mediante una reacción de Mitsunobi del compuesto (10) anterior con el compuesto (12-2):



60 (en la que los símbolos tienen los siguientes significados que anteriormente).

La reacción en esta etapa se puede realizar del mismo modo que en la etapa 8 anterior o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual.

65 Obtenido de este modo, el compuesto (14) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente,

cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

(Etapa 11)

5 Esta etapa es un método de hacer reaccionar el compuesto (14) con MsCl (cloruro de metanosulfonilo) en presencia de una base para producir un compuesto (15).

En lugar de MsCl, también se puede usar TsCl (cloruro de p-toluenosulfonilo).

10 La base que se va a usar incluye, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina.

La cantidad de la base que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

15 No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, THF, acetonitrilo, DMF, acetona, etano, 2-propanol.

La temperatura de reacción puede ser, en general, de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de la reacción, preferentemente de 0°C a 150°C.

20 El tiempo de reacción puede ser, en general, de 0,1 a 72 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (15) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

25

(Etapa 12)

30 Esta etapa es un método de hacer reaccionar un compuesto (15) con un compuesto (6) para producir un compuesto (I-1) de la invención.

El compuesto (6) que va a usar puede ser, en general, de 1 a 20 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (15), preferentemente de 1 a 10 equivalentes.

35 No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, THF, DMF, metanol, etanol, agua.

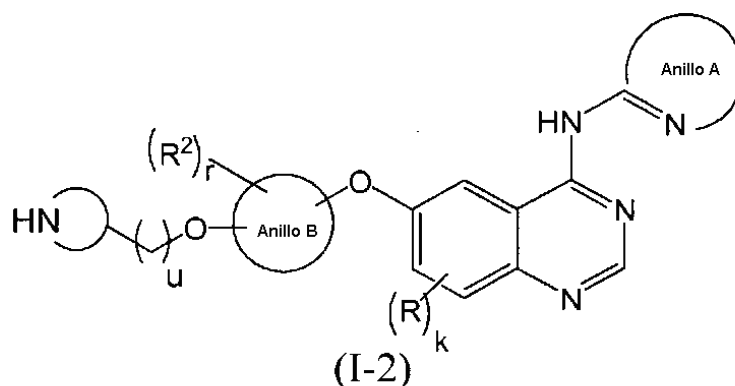
La temperatura de reacción puede ser, en general, de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de la reacción, preferentemente de 0°C a 80°C.

40 El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 48 horas, preferentemente de 2 a 24 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (I-1) de la invención se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización o cromatografía.

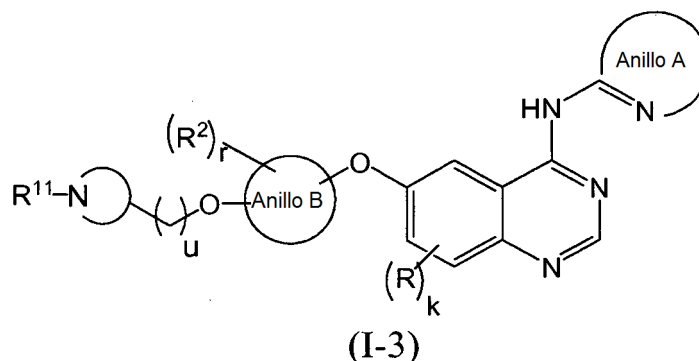
45

Los compuestos (I-2) de la invención:

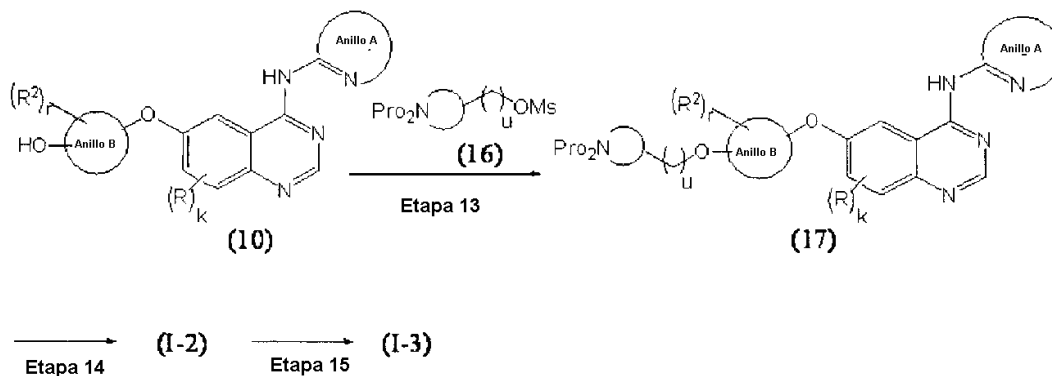


50

[en el que u indica un número entero de 0 a 4; y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente], o los compuestos (I-3):



5 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente] se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



10 [En la fórmula, Pro<sub>2</sub> representa un grupo protector amino y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.]

(Etapa 13)

15 Esta etapa es un procedimiento de hacer reaccionar un compuesto (10) con un compuesto (16) en presencia de una base para producir un compuesto (17).

20 La base que se va a usar incluye, por ejemplo, terc-butóxido potásico, diisopropilamida de litio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, terc-pentóxido de sodio.

La cantidad de la base que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 3 equivalentes.

25 El grupo protector amino para Pro<sub>2</sub> es, por ejemplo, preferentemente un grupo Boc.

El compuesto (16) que se va a usar incluye, en concreto, por ejemplo, 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidín-1- carboxilato de terc-butilo.

30 La cantidad del compuesto (16) que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 5 equivalentes con respecto a 0,5 equivalente del compuesto (1), preferentemente de 1 a 2 equivalentes.

No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, DMA, DMF, DMSO.

35 La temperatura de reacción puede ser, en general, de 80 a 200°C.

El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 50 horas, preferentemente de 1 a 20 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (17) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

(Etapa 14)

Esta etapa es un método de eliminar el grupo protector amino del compuesto (17) para producir un compuesto (1-2) de la invención. La eliminación del grupo protector amino se puede realizar del mismo modo que en el método descrito en la literatura (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con el mismo o combinándolo con un método habitual, eliminando de este modo el grupo protector para convertir el compuesto (17) en un compuesto (1-2) de la invención. Por ejemplo, cuando el grupo protector amino es un grupo Boc, el compuesto (17) se puede hacer reaccionar con TFA en un disolvente, tal como cloroformo, eliminando de este modo el grupo protector.

Obtenido de este modo, el compuesto (1-2) de la invención se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización o cromatografía.

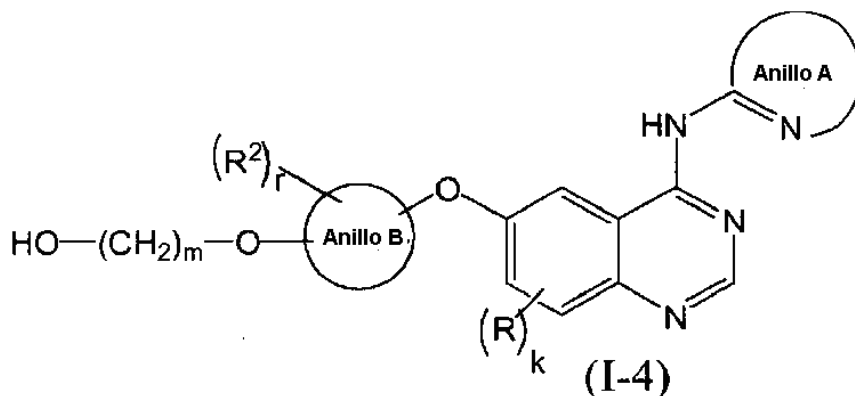
(Etapa 15)

Esta etapa es un método de hacer reaccionar un compuesto (1-2) de la invención con un correspondiente aldehído o cetona en presencia de un agente reductor, produciendo de este modo un compuesto (1-3) de la invención.

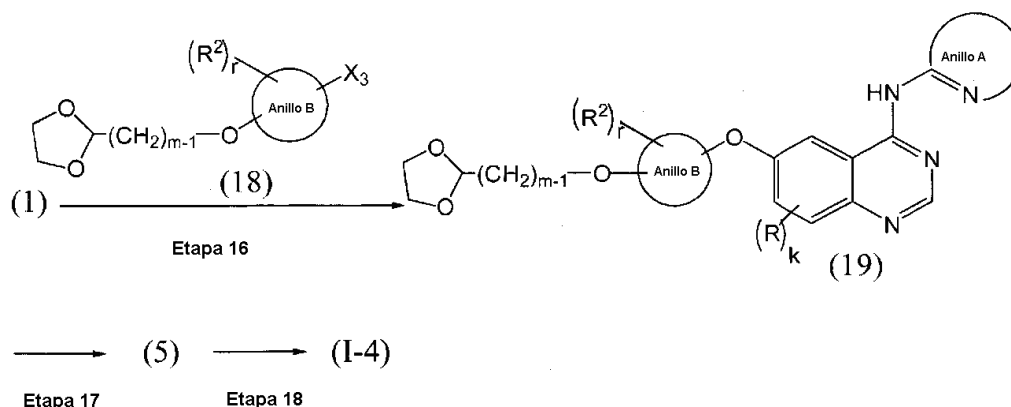
La reacción en esta etapa se puede realizar del mismo modo que en la etapa 4 anterior o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual.

Obtenido de este modo, el compuesto (1-3) de la invención se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización o cromatografía.

Los compuestos (1-4) de la invención:



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente] se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



[En la fórmula, X<sub>3</sub> representa un grupo saliente y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.] (Etapa 16)

5 Esta etapa es un procedimiento de hacer reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (18) en presencia de una base para producir un compuesto (19).

10 El grupo saliente para X<sub>3</sub> es, preferentemente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El compuesto (18) incluye, por ejemplo, 5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2-fluoropiridina, 3-cloro-5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2-fluoropiridina, 5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2,3-difluoropiridina.

15 La reacción en esta etapa se puede realizar del mismo modo que en la etapa 1 o 2 anterior o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual.

Obtenido de este modo, el compuesto (19) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, 20 cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

(Etapa 17)

25 Esta etapa es un método de hacer reaccionar el compuesto (19) con un ácido tal como TFA para producir el compuesto (5).

La cantidad del ácido tal como TFA que se va a usar puede ser, en general, de 1 a una cantidad de disolvente con respecto a 1 equivalente del compuesto (19), preferentemente de 0 a 100 equivalentes.

30 No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, metanol, etanol DMF, agua y sus disolventes mixtos.

La temperatura de reacción puede ser, en general, de 0°C a 60 °C, preferentemente de 0°C a temperatura ambiente.

35 El tiempo de reacción puede ser, en general, de 1 a 72 horas, preferentemente de 1 a 12 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (5) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, 40 cristalización o cromatografía o no aislarse y purificarse, este se puede someter a la siguiente etapa.

(Etapa 18)

45 Esta etapa es un método de reducir el grupo aldehído que tiene el compuesto (5), produciendo de este modo un compuesto (I-4).

El agente reductor que se va a usar incluye, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, hidruro de litio aluminio.

50 La cantidad del agente reductor que se va a usar puede ser, en general, de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (5), preferentemente de 1 a 5 equivalentes.

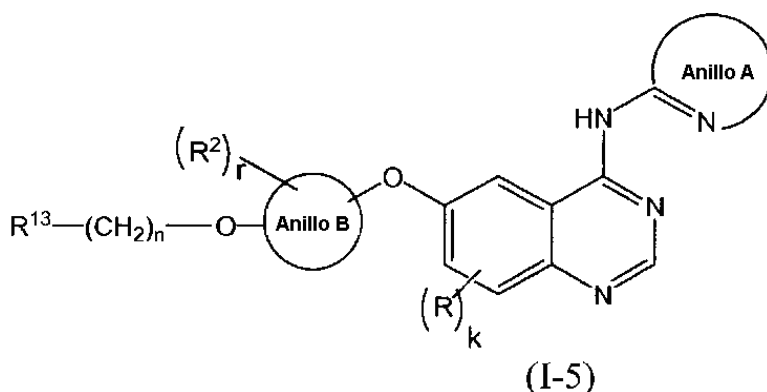
No definido específicamente, el disolvente de la reacción puede ser uno cualquier que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, metanol, etanol, cloroformo, cloruro de metileno, THF, o sus disolventes mixtos.

La temperatura de reacción puede ser, en general, de 0°C a 60 °C, preferentemente de 0°C a temperatura ambiente.

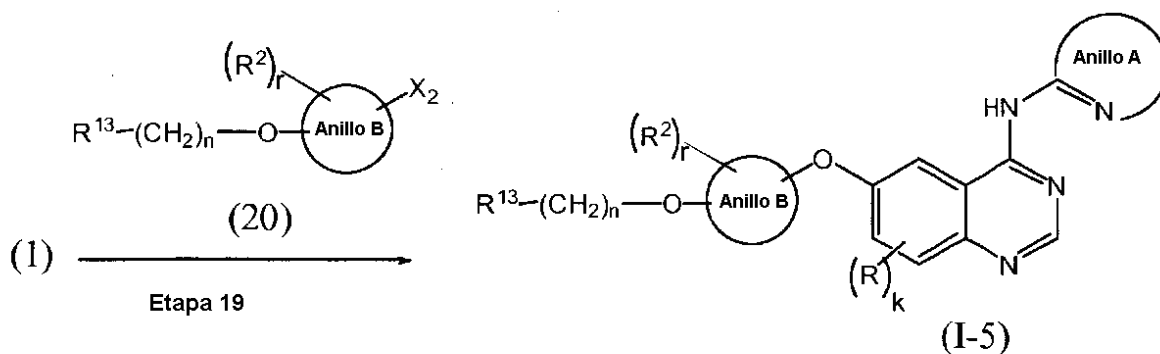
El tiempo de reacción puede ser, en general, de 0,5 a 10 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (I-4) se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción en disolvente, cristalización o cromatografía.

Los compuestos (I-5) de la invención:



[en el que los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente] se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método:



[En la fórmula, X<sub>2</sub> representa un grupo saliente y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.]

(Etapa 19)

Esta etapa es un método de un compuesto (1) con un compuesto (20) en presencia de una base para producir el compuesto (I-5) de la invención.

La reacción en esta etapa se puede realizar del mismo modo que en la etapa 1 o 2 anterior o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual.

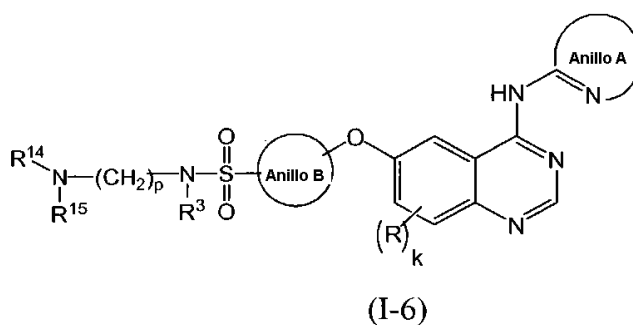
El grupo saliente para X<sub>2</sub> incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo.

El compuesto (20) incluye, por ejemplo, 2,3-dicloro-5-(2-metoxietoxi)piridina-

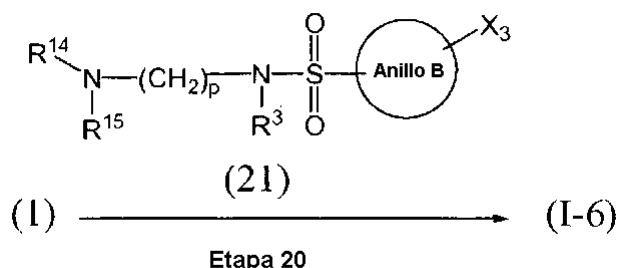
Quando R<sub>13</sub> es un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, puede estar protegido o desprotegido adecuadamente. La introducción o eliminación del grupo protector se puede realizar del mismo modo que en el método descrito en la literatura (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con el mismo o combinándolo con un método habitual

5 Obtenido de este modo, el compuesto (I-5) de la invención se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización o cromatografía.

10 Los compuestos (I-6) de la invención:



15 [en el que los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente] se pueden producir, de acuerdo con el siguiente método:



20 [En la fórmula, X<sub>3</sub> representa un grupo saliente y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.]  
(Etapa 20)

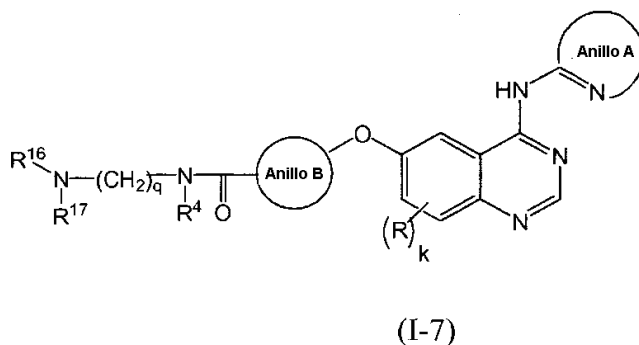
25 Esta etapa es un método de un compuesto (1) con un compuesto (21) en presencia de una base para producir el compuesto (I-6) de la invención.

El compuesto (21) que se va a usar incluye, por ejemplo, 5,6-dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida, 5,6-dicloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida.

30 La reacción en esta etapa se puede realizar del mismo modo que en la etapa 1 o 2 anterior o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual.

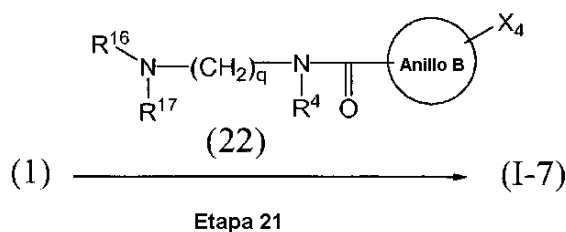
35 Obtenido de este modo, el compuesto (I-6) de la invención se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización o cromatografía. Los compuestos (I-7) de la invención:





[en el que los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente] se pueden producir, de acuerdo con el siguiente método:

5



[En la fórmula,  $X_4$  representa un grupo saliente y los otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.]

10 (Etapa 21)

Esta etapa es un método de un compuesto (1) con un compuesto (22) en presencia de una base para producir el compuesto (I-7) de la invención.

15 El compuesto (22) que se va a usar incluye, por ejemplo, 5,6-dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida, 5,6-dicloro-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida, 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluoro-N-metilisonicotinamida, 5,6-dicloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilnicotinamida.

20 La reacción en esta etapa se puede realizar del mismo modo que en la etapa 1 o 2 anterior o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual.

25 Obtenido de este modo, el compuesto (I-7) de la invención se puede aislar y purificar en un método de purificación y separación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización o cromatografía.

30 En la reacción mencionada anteriormente, el grupo protector se puede introducir o eliminar de cualquier modo deseado. En concreto, la introducción o eliminación del grupo protector se puede realizar del mismo modo que en el método descrito en la literatura (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con el mismo o combinándolo con un método habitual

35 Los derivados de heteroarylquinazolina que proporciona la invención pueden existir como sus sales farmacéuticamente aceptables y las sales se pueden producir a partir de los compuestos (I) y de los compuestos de la fórmulas mencionadas anteriormente I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) o (I-7) que entran dentro del alcance de los compuestos (I) de la invención del modo habitual.

En concreto, cuando los compuestos de las fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) or (I-7) tienen un grupo básico derivado de, por ejemplo, un grupo amino o un grupo piridilo en la molécula, los compuestos se pueden procesar con ácido para convertirlos en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

40 Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, hidroháluros tales como clorhidratos, fluorhidratos, bromhidratos, yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos, fosfatos, carbonatos; alquilsulfonatos inferiores tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos; arilsulfonatos tales como benzenosulfonatos tales como benzenosulfonatos, p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos, maleatos; otras sales de adición de ácido orgánico con aminoácido tales como glutamatos, aspartatos. Cuando los compuestos de la invención tienen un grupo ácido en la molécula, por ejemplo, cuando tienen un grupo carboxilo, los compuestos se pueden procesar con una base para

45

convertirlos en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de base incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino con sodio o potasio; sales de metales alcalino térreos con calcio o magnesio; sales de amonio; sales de adición de base orgánica con guanidina, trietilamina, dicitclohexilamina etc. Además, los compuestos de la invención pueden también estar en cualquier otra forma de hidratos o solvatos de sus compuestos libres o sus sales.

Dependiendo del tipo de los sustituyentes en los mismos, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros y tautómeros tales como isómeros ópticos, isómeros diaestereoméricos e isómeros geométricos. No hace falta mencionar que los compuestos de la invención incluyen todos estos isómeros. No hace falta mencionar que los compuestos de la invención incluyen todas las mezclas de dichos isómeros.

En la producción de medicamentos para la prevención y remedio de la diabetes de tipo II o enfermedades o síntomas asociados con ellas, los compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden combinar con sustancias vehículo.

La dosis de los compuestos de fórmula (I) de la invención para prevención y remedio de las enfermedades varía de forma natural, dependiendo de la propiedad del síntoma al que está dirigido el tratamiento, el compuesto específico seleccionado para ello y la vía de administración.

Además, la dosis también varía en función de la edad, el peso corporal y la sensibilidad de los pacientes. En general, la dosis diaria para administración una vez o varias veces puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Como puede ser el caso, puede ser necesaria la administración de una dosis en el intervalo.

Se describe un ejemplo de una dosis adecuada para administración oral. La dosis diaria para administración una vez o de dos a cuatro veces puede ser de al menos aproximadamente 0,01 mg a, como máximo, 2,0 g. Preferentemente, la frecuencia de la administración diaria es una o dos veces al día, y la dosis diaria es de aproximadamente 1,0 mg a de aproximadamente 200 mg. Más preferentemente, la dosis diaria es de de aproximadamente 10 mg a 100 mg para la administración de una vez al día.

Para la administración intravenosa o administración oral, una dosis típica del compuesto (I) puede ser de aproximadamente 0,001 mg/día/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/día/kg de peso corporal (preferentemente de 0,01 mg/día/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/día/kg de peso corporal) más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/día/kg de peso corporal a 10 mg/día/kg de peso corporal.

Como se ha mencionado anteriormente, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición" se pretende que contenga no solo un producto producido mediante combinación directa o indirecta, hibridación o agregación de 2 o más ingredientes, un producto producido como resultado de la disociación de uno o más ingredientes o un compuesto producido como resultado de una reacción o interacción de diferentes tipos de ingredientes, sino también un ingrediente activo o inactivo de constitución de un vehículo (vehículo farmacéuticamente aceptable).

En combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, la composición de la invención contiene preferentemente un compuesto de fórmula (I) en una cantidad eficaz para remediar o prevenir la diabetes de tipo II y para retrasar el inicio de la enfermedad.

Para administrar la dosis eficaz del compuesto de la invención a mamíferos, especialmente a seres humanos, utilizable es cualquier vía de administración adecuada. Por ejemplo, la vía puede ser administración oral, administración rectal, administración local, administración intravenosa, administración oftálmica, administración pulmonar o administración nasal. Ejemplos de las formas de administración son comprimidos, trociscos, polvos, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, aerosoles. Se prefieren los comprimidos orales.

En la preparación de composiciones orales, se puede usar cualquier medio farmacéutico habitual. Sus ejemplos son agua, glicol, aceite, alcohol, aditivos de fragancia, conservantes, colorantes. En la preparación de composiciones líquidas para administración oral, se mencionan, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones. Sus vehículos son, por ejemplo, almidón, azúcar, celulosa microcristalina, diluyente, promotor de la granulación, lubricante, aglutinante, disgregante. En la preparación de composiciones sólidas para administración oral, se mencionan, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Por encima de todo, se prefieren dichas composiciones sólidas para administración oral.

En vista de la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas son las formas más ventajosas para administración oral. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con técnicas de recubrimiento estándar acuosas o no acuosas.

Además de los modos de administración habituales mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar de acuerdo con sistemas de liberación controlada y/o sistemas de administración

controlada, por ejemplo como en las patentes de EE.UU. 3.845.770. 3.916.899. 3.536.809. 3.598.123. 3.630.200 and 4.008.719.

5 La composición farmacéutica de la invención adecuada para administración oral incluye cápsulas, pastillas y comprimidos que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo en forma de polvos o gránulos del mismo o en forma de líquidos hidrosolubles, líquidos insolubles en agua, emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite del mismo. Estas composiciones se pueden preparar en cualquier método farmacéutico y todos los métodos incluyen un proceso de combinar el ingrediente activo con un vehículo de uno o más ingredientes necesarios.

10 En general, el ingrediente activo se mezcla uniforme y completamente con un vehículo líquido o un vehículo sólido ben separado o con los dos y, después, si se desea, se da forma al producto en formas adecuadas para preparar la composición. Por ejemplo, los comprimidos se producen mediante compresión y conformado, opcionalmente junto con uno o más componentes secundarios. Usando una máquina adecuada, se pueden producir comprimidos mezclando el  
15 ingrediente activo opcionalmente con aglutinante, lubricante, vehículo inerte, tensioactivo o dispersante y comprimiendo la mezcla resultante de cualquier modo en polvos o gránulos.

Los comprimidos conformados se pueden fabricar mediante moldeo de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte usando una máquina adecuada.

20 Preferentemente, cada comprimido contiene de aproximadamente 1 mg a 1 g del ingrediente activo, y las pastillas y las cápsulas contienen cada uno de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Ejemplos de los modos de administración de los compuestos de fórmula (I) para uso farmacéutico son los siguientes:

25

Tabla 1

Suspensión para inyección (i.m)	
	mg/ml
compuesto de fórmula (I)	10
metilcelulosa	5,0
Tween 80	0,5
Alcohol bencílico	9,0
Cloruro de benzalconio	1,0
Agua para inyectables añadida hasta 1,0 ml	

Tabla 2

Comprimidos	mg/comprimido
compuesto de fórmula (I)	25
metilcelulosa	415
Tween 80	14,0
Alcohol bencílico	43,5
estearato de magnesio	2,5
total	500 mg

Tabla 3

Cápsulas	mg/cápsula
compuesto de fórmula (I)	25
Polvo de lactosa	573,5
estearato de magnesio	1,5
Total	600 mg

30

Tabla 4

Aerosol	Por recipiente
compuesto de fórmula (I)	24 mg
Lecitina, NF líq. conc.	1.2 mg
Triclorofluorometano, NF	4,025 g
diclorofluorometano, NF	12,15 g

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar combinados con cualquier otro fármaco utilizable no solo para enfermedades asociadas con la diabetes de tipo II o síntomas, sino también para remediar/prevenir/retratar el inicio de la diabetes de tipo II. Los fármacos adicionales se pueden administrar por cualquier vía de administración y dosis de uso habitual en la técnica, de forma simultánea o por separado del compuesto de la fórmula (I).

En el caso en el que el compuesto de la fórmula (I) se usa junto con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de la fórmula (I) y el fármaco adicional. En consecuencia, la composición farmacéutica de la invención puede comprender no solo el compuesto de la fórmula (I) sino también uno o más de estos ingredientes activos. Ejemplos de los ingredientes activos que se pueden combinar con los compuestos de la fórmula (I) se mencionan más adelante aunque, no obstante, no son limitantes. Estos se pueden administrar por separado o se pueden administrar de forma simultánea contenidos en la misma composición farmacéutica.

- (a) otros activadores de la glucoquinasa,
- (b) bisguanidas (p. ej., buformina, metformina, fenformina),
- (c) agonistas de PPAR (p. ej., triglitazona, pioglitazona, nosiglitazona),
- (d) Insulina,
- (e) somatostatina,
- (f) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (p. ej., boblibiosa, miglitol, acarbosa);
- (g) Estimuladores de la secreción de insulina (p. ej., acetohexamida, calbutamida, clorpropamida, glibomida, glicrazida, glimepirida, glipidida, gliquidina, glisoxepida, gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, trazamida, tolbutamida, tolcliamida, nateglinida, repaglinida),
- (h) Inhibidores de la DPP-IV (inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, y
- (i) estimulantes de la ingesta de glucosa

La proporción en peso entre el compuesto de fórmula (I) y el segundo ingrediente activo puede variar dentro de un amplio intervalo y dependerá de la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales. De acuerdo con ello, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (I) se combina con un agonista de PPAR, la proporción en peso entre el compuesto de fórmula (I) y el agonista de PPAR puede estar, generalmente, de aproximadamente 1000/1 a 1/1000, preferentemente de aproximadamente 200/1 a 1/200. La combinación del compuesto de fórmula (I) y el otros ingrediente activo puede estar dentro del intervalo mencionado anteriormente. En cualquier caso, una cantidad eficaz de los ingredientes individuales deberá estar en la combinación.

La potencia de activación de la glucoquinasa de los compuestos de la fórmula (I) de la invención y la potencia depresora de la presión arterial del mismo en ase a ello se verifican, por ejemplo, mediante los siguientes experimentos farmacológicos mencionados más adelante.

#### Experimento farmacológico 1 (efecto de activación de la glucoquinasa)

La potencia de activación de la glucoquinasa de los compuestos de la fórmula (I) de la invención y un método de ensayo para ella se describen más adelante.

El excelente efecto de activación de la glucoquinasa de los compuestos de la fórmula (I) se puede determinar mediante un método descrito en la literatura (por ejemplo, Diabetes, Vol. 45, pp. 1671-1677, 1996), o de acuerdo con elot.

La actividad de la glucoquinasa se puede determinar no directamente midiendo la glucos—6-fosfato sino midiendo el nivel de tio-NADH, que se produce cuando una enzima indcadora, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa produce fosfogluconolactona a partir de glucosa-6-fosfato, y, basándose en el nivel, se puede determinar el grado de activación de glucoquonasa por el compuesto analizado.

En este ensayo se usó una GK de hígado humano recombnante, que se expresó en *E. coli* como proteína de fusión FLAG en la misma y se purificó mediante GEL DE AFINIDAD ANTIFLAG M2 (Sigma).

Usando una placa de fondo plano de 96 pocillos, el ensayo se llevó a cabo a 30°C. Se introdujeron en la placa 69 ml de un tampón de ensayo (tampón HEPES 25 mM pH = 7,2, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, ATP 1 mM, TNAD 0,5 mM, ditiotreitil 1 mM) y se añadió 1 ml de una solución de DMSO del compuesto o DMSO solo como control. Después, se añadieron 20 ml de la mezcla enzimática (FLAG-GK, 20U/ml G6PDH) enfriada en hielo y se añadieron 10 ml de un sustrato, glucosa 25 mM, y la reacción se inició (concentración final de la glucosa= 2,5 mM).

Tras el inicio de la reacción se midió el oncremento de la absorbancia a 405 nm durante 12 minutos a intervalos de 30 segundos y el incremento durante los primeros 5 minutos sé usó para evaluar el compuesto analizado. Se añadió FLAG- GK de forma que el incremento de la absorbancia tras 5 minutos en presencia de 1 % de DMSO podría ser de 0,04 a 0,06.

El nivel de DO del DMSO control se estableció como el 100 % y se determinó el nivel de DO del compuesto de ensayo a diferentes concentraciones. A partir del nivel de DO a cada concentración, se computaron la Emax (%) y la CE50

(mM) y se usaron como índice de la potencia de activación de GK del compuesto.

La actividad GK del compuesto de la presente invención se midió de acuerdo con el método. Los resultados se muestran en la tabla 5.

5

Tabla 5

Ejemplo	E <sub>max</sub> (%)	CE <sub>50</sub> (mM)
Ejemplo 1	1322	0,08
Ejemplo 2	1587	0,42
Ejemplo 3	918	1,74
Ejemplo 4	1659	0,38
Ejemplo 5	1838	0,26
Ejemplo 7	695	6,93
Ejemplo 8	1067	1,32
Ejemplo 18	1583	0,03
Ejemplo 20	1338	0,04
Ejemplo 23	1013	0,05
Ejemplo 25	1308	0,23
Ejemplo 31	1464	0,44
Ejemplo 32	1314	0,04
Ejemplo 34	1103	0,07
Ejemplo 35	1379	0,1
Ejemplo 37	1356	0,38
Ejemplo 40	1503	0,35
Ejemplo 44	1530	0,26
Ejemplo 46	1080	0,11
Ejemplo 47	1198	0,29
Ejemplo 54	1409	0,36
Ejemplo 58	1284	0,2
Ejemplo 61	888	0,41
Ejemplo 64	1174	1, 14
Ejemplo 65	1232	0,41
Ejemplo 67	598	6,09
Ejemplo 70	979	0,026
Ejemplo 76	1354	0,23
Ejemplo 81	1216	0,013
Ejemplo 84	1414	0,04

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad GK excelente como el índice del E<sub>max</sub> (%) y la aCE<sub>50</sub> (μM) como se indica en la tabla anterior.

10

#### Ensayo comparativo

Los compuestos de la presente invención mejoraron la actividad farmacéutica en comparación con los compuestos descritos en el documento patente 1. El ensayo comparativo se realizó para comparare el compuesto de los ejemplos 18, 31 y 32 en la presente invención con el compuesto (A) en el documento patente 1. El método de ensayo in vitro fue similar al experimento farmacológico 1 (efecto de activación de la glucocinasa).

15

La CE<sub>50</sub> de a actividad GK (mM) del compuesto de los ejemplos 18, 31 y 32 en la presente invención y el compuesto (A) en el documento patente 1 son 0,03, 0,44, 0,04 y 0,21 respectivamente.

20

El método de ensayo in vivo se muestra del siguiente modo.

Ejemplo de ensayo farmacológico 2 (ensayo de eficacia farmacológica en perros)

Se extrajo sangre de la vena cefálica de Beagle macho que han ayunado durante la noche (10,-13,7 de peso corporal) antes de la administración, seguido de administración oral del fármaco de ensayo suspendido en una solución al 0,5 % de metilcelulosa (1 mg/kg en los compuestos del ejemplo A y el ejemplo 18) mientras se administró por vía oral una solución al 0,5 % de metilcelulosa al grupo control. La sangre se obtuvo cada 0,5 o 1 hora tras la administración del fármaco de ensayo. El plasma se separó de la sangre obtenida para determinar el nivel de glucosa en sangre usando Determina-GL-E (Kyowa Medics). Las reducciones en porcentaje de la AUC del nivel de glucosa en plasma en comparación con el grupo control tras 4 horas después de la administración se describieron a continuación.

Tabla 6

Nº de ejemplo	Dosis (mg/kg)	Porcentaje de reducción (%) en la AUC del nivel de glucosa en plasma
Ejemplo 18	1	26
Compuesto A	1	-1

Ejemplo de ensayo farmacológico 3 (ensayo de eficacia farmacológica en perros)

Se extrajo sangre de la vena cefálica de Beagle macho que han ayunado durante la noche (8,5,-13,7 kg de de peso corporal) antes de la administración, seguido de administración oral del fármaco de ensayo suspendido en una solución al 0,5 % de metilcelulosa (1 mg/kg en los compuestos de los ejemplos 30 y 31) mientras se administró por vía oral una solución al 0,5 % de metilcelulosa al grupo control. La sangre se obtuvo cada 0,5 o 1 hora tras la administración del fármaco de ensayo. El plasma se separó de la sangre obtenida para determinar el nivel de glucosa en sangre usando Determina-GL-E (Kyowa Medics).

Las reducciones en porcentaje de la AUC del nivel de glucosa en plasma en comparación con el grupo control tras 4 horas después de la administración se describieron a continuación.

Tabla 7

Nº de ejemplo	Dosis (mg/kg)	Porcentaje de reducción (%) en la AUC del nivel de glucosa en plasma
Ejemplo 31	1	7,9
Ejemplo 32	1	17,5
Compuesto A	1	-1

Como se ha demostrado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención mejoraron considerablemente su actividad farmacológica en comparación con el compuesto de acuerdo con el documento patente. En particular, los ensayos in vivo exhibieron que los compuestos de acuerdo con la presente invención mostraban una excelente eficacia farmacológica, mientras que el compuesto (A) no mostró eficacia farmacológica en los perros.

**Ejemplos**

La invención se describe más concretamente con referencia a los siguientes Ejemplos de preparación, ejemplos y ejemplos de referencia por los cuales, no obstante, la invención no deberá estar limitada en absoluto.

En los ejemplos se usó Silicagel 60F<sub>245</sub> (Merck) para la placa en la cromatografía de capa fina, se usó PLC05 NH (FUJI Silysia) para la placa en cromatografía en capa fina de tipo amina y se usó un detector UV para la detección. Para el gel de sílice de la columna se usó Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chemical); y para el gel de sílice de la columna de fase inversa se usó LC-SORBTM SP-B-ODS (Chemco) o YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Chemical Laboratory)

Los significados de las abreviaturas en los ejemplos siguientes se muestran a continuación.

i-Bu: isobutilo

n-Bu: n-butilo

t-Bu: t-butilo

Me: metilo

Et: etilo

Ph: fenilo

i-Pr: isopropilo

n-Pr: n-propilo

CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo pesado

CD<sub>3</sub>OD: Metanol pesado

DMSO-d<sub>6</sub>: Dimetilsulfóxido pesado

Los significados de las abreviaturas en los siguientes espectros de resonancia magnética nuclear ase muestran a continuación:

s: singlete

d: doblete

5 dd: Doblete de dobletes

t: triplete

m: multiplete

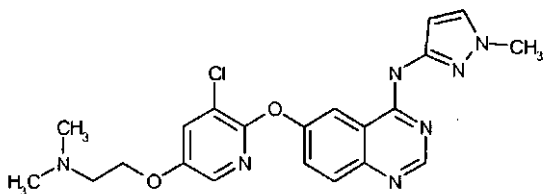
a: ancho

sa: singlete ancho

10 c: cuatriplete

J: constante de acoplamiento Hz: Hertzios

Ejemplo 1:



15

Preparación de 6-((3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina.

20 1) A una solución de N,N-diacetilacetamida (3 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (240 mg, 1,0 mmol) se añadió 2,3-Dicloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina (641 mg, 2,29 mmol) y terc-butóxido de potasio (279 mg, 2,49 mmol) y se agitó a 170 °C durante 14 horas en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió con hielo, después se añadió agua salina y cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa (YMC CombiPrep Pro C18 AS-360-CC) para obtener 6-[[3-cloro-5-(2,2-dietoxietil)piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (217 mg, rendimiento: 45 %)

25 como un aceite naranja y 6-((3-cloro-5-[2,2-(dietoxietoxi)piridin-3-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (136 mg, rendimiento: 28 %) como aceite naranja.

30 2) Una solución en cloroformo (3 ml) de 6-3-cloro-5-(2,2-diethoxyethyl)pyridin-2-yl]oxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazolin-4-amine (210 mg, 0,35 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió a una solución mixta de ácido trifluoroacético (3 ml) y agua (0, ml) enfriada en hielo y agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Con enfriamiento con hielo, la solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la solución de la reacción y se extrajo con cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (135 mg) que contiene

35 {{5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi}acetaldehído como un sólido amorfo naranja claro.

40 3) A una solución de tetrahidrofurano (2 ml del producto aldehído en bruto (58 mg, 0,14 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió dimetilamina/tetrahidrofurano (0,11 ml, 0,21 mmol) 2M y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (90 mg, 0,42 mmol) y la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo/metanol (9:1) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo:cloroformo y acetato de etilo:cloroformo= 2:6:1 to 5:1), para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 68 %) como un sólido blanco amorfo.

45

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,21 (6H, s), 2,62 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,80 (3H, s), 4,14 (2H, t, J=5,6 Hz), 6,79 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,62-7,65 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,89 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,91 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,57 (1H, s), 10,29 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 440 [M+H]<sup>+</sup>

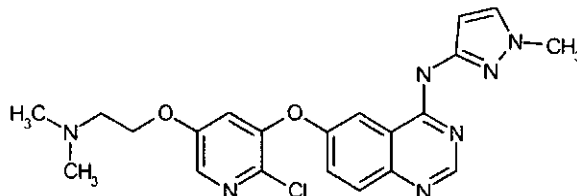
Preparación de 2,3-dicloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina

55 A una solución de N,N-dimetilacetamida (10 ml) de 5,6-dicloropiridin-3-ol (1,0 g, 6,10 mmol) se añadió bromoacetaldehído dietilacetal (2,74 ml, 18,3 mmol) y carbonato de cesio (9,93 g, 30,5 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 horas. Se añadió solución salina y acetato de etilo a la solución de reacción, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El

residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo 11:1 a 9:1), para obtener 2,3-dicloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina (1,51 g, rendimiento: 88 %) como aceite naranja.

Ejemplo 2:

5



Preparación de 6-((2-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina.

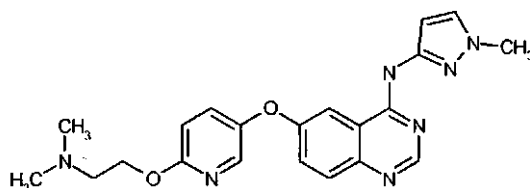
- 10 1) Una solución en cloroformo (2 ml) de 6-  
 {{2-chloro-5-(2,2-diethoxyethoxy)pyridin-3-yl}oxy}-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)quinazoline-4-amine (132 mg, 0,27  
 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 se añadió a una solución mixta de ácido trifluoroacético (2 ml) y agua (0, ml)  
 enfriada en hielo y agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Con enfriamiento con hielo, la solución de  
 hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la solución de la reacción y se extrajo con  
 15 cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida  
 para obtener un producto bruto (144 mg) que contiene {{6-cloro-5-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)ami-  
 no]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi}acetaldehído como un sólido amorfo naranja claro.  
 2) A una solución de tetrahidrofurano (2 ml) del producto aldehído en bruto (68 mg) obtenido en la reacción anterior  
 se añadió dimetilamina/tetrahidrofurano (0,10 ml, 0,19 mmol) 2M y se agitó en atmósfera de nitrógeno a  
 20 temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (82 mg, 0,39 mmol) y la  
 solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió solución  
 salina saturada a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo/metanol (9:1) y la capa orgánica se secó sobre  
 sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en  
 25 columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo y hexano:acetato de etilo:cloroformo=  
 2:3 a 2:6:1), para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 72 %, 2 etapas a partir de 1)) como un  
 sólido blanco amarillento.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,15 (6H, s), 2,58 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,79 (3H, s), 4,11 (2H, t, J=5,6 Hz), 6,77 (1H, d, J=2,0 Hz),  
 7,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,13 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,56  
 (1H, s), 10,33 (1H, s).  
 ESI-EM (m/e): 440 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 3:

35



Preparación de 6-((6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

- 40 1) A una suspensión de N,N-dimetilformamida (10 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (500  
 mg, 2,1 mmol) se añadió 5-bromo-2-nitropiridina (460 mg, 2,3 mmol) e hidruro sódico (120 mg, 3,1 mmol) y se agitó  
 a 60 °C durante 14 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el precipitado se  
 recogió mediante filtración, se lavó con agua. El precipitado obtenido se secó, después se purificó mediante  
 45 cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 96:4) para obtener  
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[[6-nitropiridin-3-il)oxi]quinazolin-4-amina (580 mg, rendimiento: 77 %) como un sólido  
 amarillo claro.  
 2) A una solución de tetrahidrofurano/metanol/agua (9 ml/3 ml/3 ml) del producto nitropiridina (570 mg, 1,6 mmol)  
 obtenido en la reacción anterior se añadió polvo de hierro (880 mg, 16 mmol) y la solución de reacción se agitó a 80  
 50 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el precipitado se separó  
 mediante filtración, seguida de concentración a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo,



después la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso y solución salina saturada, agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 94:6) para obtener un producto bruto (580 mg) que contiene 6-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina como un sólido amarillo claro.

3) Con enfriamiento con hielo, a una solución de ácido sulfúrico concentrado (6 ml) del producto aminopiridina bruto (580 mg) obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de nitrito sódico 5,7 M (0,3 ml, 1,7 mmol). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Con enfriamiento con hielo, a la solución de reacción se añadió agua (10 ml), después se neutralizó con carbonato potásico añadido y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (5:1). La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 90:10) para obtener 5-[[4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-2-ol (360 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido amarillo claro.

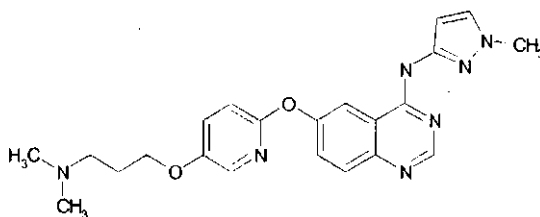
4) A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del producto alcohol (50 mg, 0,15 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió 2-(dimetilamino)etanol (20 mg, 0,22 mmol), trifenilfosfina (59 mg, 0,22 mmol) y dietil azodicarboxilato (0,0036 ml, 0,22 mmol). La solución de reacción se diluyó con cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol = 98:2) para obtener el compuesto del título (46 mg, rendimiento: 76 %) como aceite marrón claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,21 (s, 6H), 2,62 (t, 2H, J=5,9 Hz), 3,78 (s, 3H), 4,33 (t, 2H, J=5,9 Hz), 6,76 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,89 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,78 (d, 1H, J=9,0 Hz), 8,09-8,07 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 10,31 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 406 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 4:



#### Preparación de 6-((5-[[3-(dimetilamino)propoxi]piridin-3-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

1) A una solución de N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (120 mg, 0,50 mmol) se añadió 2-fluoro-5-(3-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridina (305 mg, 1,10 mmol) y terc-butóxido de potasio (140 mg, 1,24 mmol) y se agitó a 180 °C durante 14 horas en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió con hielo, después se añadió agua salina y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage, cloroformo:metanol= 100:3) para obtener N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-((5-[[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridin-2-il]oxi)quinazolin-4-amino (230 mg, rendimiento: 97 %) como un sólido naranja claro amorfo.

2) A una solución en etanol (2 ml) de N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-((5-[[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridin-2-il]oxi)quinazolin-4-amino (230 mg, 0,48 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (243 mg, 0,97 mmol) y se agitó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua salina y se extrajo con cloroformo/metanol (9:1) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage, cloroformo:metanol= 100:5) para obtener 3-[[6-((5-[[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridin-3-il]oxi)quinazolin-6-il]oxi)propan-1-ol (131 mg, rendimiento: 69 %) como un sólido amarillo claro amorfo.

3) Con enfriamiento con hielo, a una solución de cloroformo (3 ml) del producto hidroxilado (117 mg, 0,30 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,89 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,046 ml, 0,60 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 20 minutos. A la solución de reacción se añadió agua, se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (283 mg) que contiene 3-[[6-((5-[[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridin-3-il]oxi)quinazolin-6-il]oxi)propan-1-ol metanosulfonato como un aceite naranja claro.

4) A una solución de tetrahidrofurano (1 ml) del producto metanosulfonato en bruto (283 mg) obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de dimetilamina/tetrahidrofurano 2M (4 ml, 8,00 mmol) 2M y se agitó en

atmósfera de nitrógeno a 55°C durante 16 horas. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo/metanol (9:1) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo y acetato de etilo:metanol= 1:2 a 100:2), para obtener el compuesto del título (96 mg, rendimiento del 77 %, 2 etapas a partir de 3)) como un sólido amarillo amorfo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

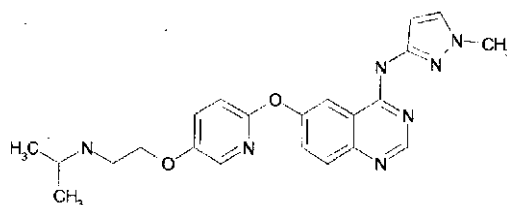
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,81-1,88 (2H, m), 2,14 (6H, s), 2,35 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,80 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=6,3 Hz), 6,79 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,11 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,54-7,60 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,90 (1H, d, J=3,4 Hz), 8,34 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,56 (1H, s), 10,30 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 420 [M+H]<sup>+</sup>

#### Preparación de 2-fluoro-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridina

A una solución de N,N-dimetilacetamida (20 ml) de 6-fluoropiridin-3-ol (1 g, 8,84 mmol) se añadió bromoacetaldehído dietilacetal (2,29 ml, 13,3 mmol) y carbonato de cesio (10,08 g, 30,9 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo= 7:1 a 3:1), para obtener un aceite incoloro (2,47 g) que contiene 2-fluoro-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridina.

Ejemplo 5:



#### Preparación de 6-([5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

1) A una solución de N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (240 mg, 1,0 mmol) se añadió 5-(2,2-dietoxietoxi)2-fluoropiridina (502 mg, -2 mmol) y terc-butóxido de potasio (279 mg, 2,49 mmol) y se agitó a 170 °C durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ( Biotage, corofomo:metanol= 100:3) para obtener 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (292 mg, rendimiento: 65 %) como un aceite marrón.

2) A una solución mixta de ácido trifluoroacético (3 ml) y agua (0,3 ml) enfriada con hielo se añadió una solución en cloroformo (3 ml) de 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(1-methyl-1H-pirazol-3- il)quinazolin-4-amina (292 mg, 0,65 mmol) obtenida en la reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Con enfriamiento con hielo, la solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se añadió a la solución de la reacción y se extrajo con cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (283 mg) que contiene [[6-cloro-5-([4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]acetaldehído como un sólido amorfo marrón.

3) A una solución en tetrahidrofurano (3 ml) del producto aldehído en bruto (153 mg) obtenido en la reacción anterior se añadió isopropilamina (0,045 ml, 0,52 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (222 mg, 1,049 mmol) y la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, después se extrajo con cloroformo/metanol (9:1) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo y acetato de etilo:metanol= 1:2 a 100:2), para obtener el compuesto del título (105 mg, rendimiento del 72 %, 2 etapas a partir de 2)) como un sólido naranja claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

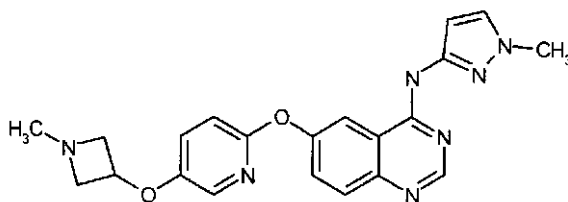
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (6H, d, J=5,9 Hz), 2,74-2,78 (1H, m), 2,86 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,80 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=5,6 Hz), 6,79 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,34 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,56 (1H, s), 10,30 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 420 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación de 5-(2,2-dietoxietoxi)piridina-2-fluoropiridina

A una solución de N,N-dimetilacetamida (60 ml) de 6-fluoropiridin-3-ol (3,0 g, 24,9 mmol, pureza: máxima 94 %) se añadió bromoacetaldehído dietilacetal (6,75 ml, 44,9 mmol) y carbonato de cesio (30,9 g, 95,0 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo 17:1 a 6:1), para obtener 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina (5,67 g, rendimiento: 99 %) como aceite amarillo claro.

Ejemplo 6:

Preparación de 6-({5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

1) A una suspensión de N,N-dimetilacetamida (3 ml) de 4-[(1,2-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (300 mg, 1,2 mmol) se añadió 5-[2-(1,3-dioxolan-3-il)etoxi]2-fluoropiridina (800 mg, 3,7 mmol) y terc-butóxido de potasio (280 mg, 2,5 mmol) y se hizo reaccionar en atmósfera de nitrógeno a 200 °C durante 30 minutos usando microondas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo y la capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 96:4) para obtener 6-({5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (530 mg, rendimiento: 99 %) como un sólido amarillo claro.

2) A una solución en cloroformo (6 ml) del producto acetal (530 mg, 1,2 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) y agua (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto que contiene 6-({5-[2-(formil)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina.

3) A una solución de tetrahidrofurano (10 ml) del producto en bruto obtenido en la reacción anterior se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,5 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, después se suspendió en acetato de etilo y el precipitado se recogió mediante filtración para obtener 6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-ol (310 mg, rendimiento: 76 %) como un sólido marrón.

4) A una solución en dimetilsulfóxido (10 ml) del producto alcohol (300 mg, 0,90 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,90 mmol) y terc-butóxido de potasio (200 mg) y se agitó a 100 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso y agua salina saturada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 70:30) para obtener un producto bruto (440 mg) -[6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il)oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo claro.

5) A una solución en cloroformo (4 ml) del producto de azetidina bruta (440 mg) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se añadió una solución mixta de cloroformo/metanol (5:1) y una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 94:6) para obtener un producto bruto (270 mg) que contiene 6-[(5-azetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina como un sólido amarillo claro.

6) Una solución al 37 % en formadehído (0,046 g, 0,62 mmol) y cianotrihidroborato sódico (19 mg, 0,31 mmol) se añadió a una solución en metanol (2 ml) del producto amina bruto (60 mg) obtenido en la reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua, después se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de capa fina (cloroformo:metanol: 90:10) y la cromatografía en columna en gel de sílice de capa fina de tipo amina (cloroformo:metanol= 98:2), para obtener el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 42 %) como un sólido amorfo incoloro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

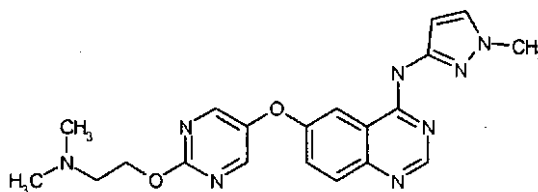
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2,32 (s, 3H), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,76-4,71 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,97 (d, 1H,  $J=8,8$  Hz), 7,33 (dd, 1H,  $J=8,9$ , 3,0 Hz), 7,45 (d, 1H,  $J=2,0$  Hz), 7,52 (d, 1H,  $J=8,3$  Hz), 7,64 (d, 1H,  $J=2,7$  Hz), 7,73 (d, 1H,  $J=9,0$  Hz), 7,80 (s, 1H), 7,94 (d, 1H,  $J=2,0$  Hz), 8,43 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Preparación de 5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2-fluoropiridina

A una solución de N,N-dimetilacetamida (25 ml) de 12-fluoropiridín-3-ol (1,5 g, 8,84 mmol) se añadió 2-(2-Bromoetil)-1,3-dioxolano (2,49 ml, 19,9 mmol) y carbonato de cesio (15,1 g, 46,4 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, agua y acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo 5:1 1 a 1:1), para obtener 5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-2-fluoropiridina (2,43 g, rendimiento: 86 %) como aceite incoloro.

Ejemplo 7:



#### Preparación de 6-((2-((2-(dimetilamino)etoxi)pirimidin-5-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amina.

1) A una solución de N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(0,33-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (80 mg, 1,0 mmol) se añadió 2-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina (168 mg, 0,73 mmol) y terc-butóxido de potasio (93 mg, 0,83 mmol) y se agitó a 190 °C durante 14 horas en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Moritex, acetona:hexano = 1:2) para obtener 6-[[2-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-5-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-il)amina (56 mg, rendimiento: 37 %) como un sólido marrón claro amorfo.

2) Usando el producto de pirimidina obtenido en la reacción anterior y del mismo modo que en el ejemplo 1-2) y 1-3) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (34 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

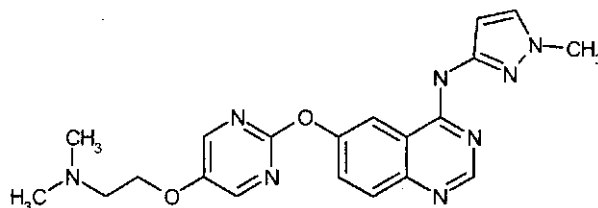
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,23 (6H, s), 2,67 (2H, t,  $J=5,9$  Hz), 3,79 (3H, s), 4,42 (2H, t,  $J=5,9$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J=2,0$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J=2,4$  Hz), 7,71 (1H, dd,  $J=2,7$ , 9,0 Hz), 7,82 (1H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,02 (1H, d,  $J=2,9$  Hz), 8,54 (1H, s), 8,63 (2H, s), 10,28 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Preparación de 2-(2,2-dietoxietoxi)-5-fluoropirimidina y 2-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidina

Con enfriamiento con hielo, a una solución mixta en tetrahidrofurano (4 ml)/N,N-dimetilacetamida (2 ml) de 2-cloro-5-fluoropirimidina (600 mg, 4,53 mmol) se añadió una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de 2,2-dietoxietanol (668 mg, 4,98 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Moritex, acetona:hexano = 1:25), para obtener 2-(2,2-dietoxietoxi)-5-fluoropiridina (699 mg, rendimiento: 67 %) como un aceite incoloro y 2-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidina (233 mg, 21 %) como un sólido incoloro.

Ejemplo 8:

5 Preparación de 6-((5-[2-(dimetilamino)eto]pirimidin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina.

1) A una solución de N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (100 mg, 0,42 mmol) se añadió 2-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidina (225 mg, 0,91 mmol) obtenida en el ejemplo 7 y terc-butóxido de potasio (116 mg, 1,04 mmol) y se agitó a 200 °C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Moritex, acetona:hexano = 2:3) para obtener 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (177 mg, rendimiento: 95 %) como un sólido naranja claro amorfo.

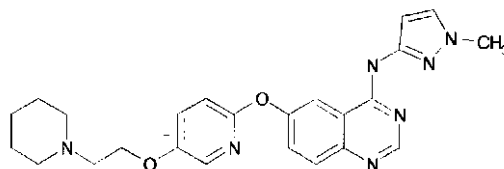
2) Usando la 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el ejemplo 1-2) y 1-3) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (62 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,21 (6H, s), 2,63 (2H, t, J=5,6 Hz), 3,80 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=5,6 Hz), 6,81 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,65-7,69 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,44-8,47 (3H, m), 8,58 (1H, s), 10,29 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 407 [M+H] $^+$

Ejemplo 9:

30 Preparación de N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[[5-(2-piperidin-1-il)eto]piridin-2-il]oxi]quinazolin-4-amina

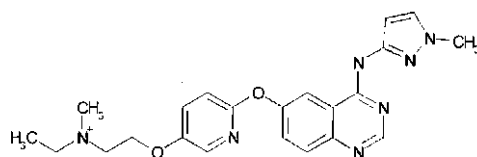
Usando la 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y piperidina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y 5-3) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (59 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,30-1,70 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 4H), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,42-3,56 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,42-4,48 (m, 2H), 6,78 (brs, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,55-7,66 (m, 3H), 7,80 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,96 (brs, 1H), 8,37 (brs, 1H), 8,55 (brs, 1H)

ESI-EM (m/e): 446 [M+H] $^+$

Ejemplo 10:



45

Preparación de 6-[(5-{2-[etil(metil)amino]etoxi}piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

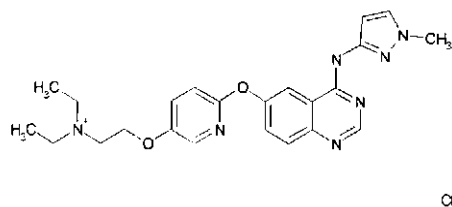
1) Usando la 6- [[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) etil(metil)amina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-3) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, se obtuvo 6-[(5-

2) El producto amina (75 mg) obtenido en la reacción anterior se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió la solución de ácido clorhídrico acuoso 1M (0,179 ml, 0,179 mmol) y se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (66 mg, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (t, 3H, J=7,2 Hz), 2,75 (s, 3H), 3,00-3,60 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,40 (brs, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J=9,1 Hz), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,81 (d, 1H, J=9,1 Hz), 7,93 (d, 1H, J=3,2 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). ESI-EM (m/e): 420 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 11:

Preparación de 6-[(5-{2-(diethylamino)etoxi}piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

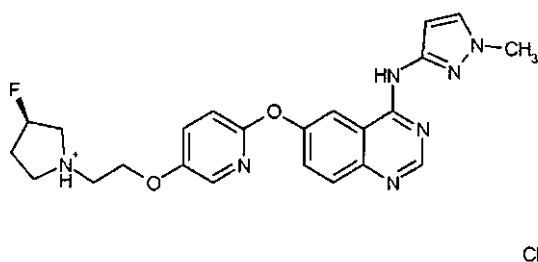
Usando la 6- [[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y dietilamina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-3) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (55 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20 (t, 6H, J=7,2 Hz), 3,25-3,36 (m, 4H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,39 (brs, 2H), 6,73 (brs, 1H), 7,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, J=9,1 Hz), 7,92 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

ESI-EM (m/e): 434 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 12:

Preparación de 6-[(5-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi}piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-yl)quinazolin-4-amina clorhidrato

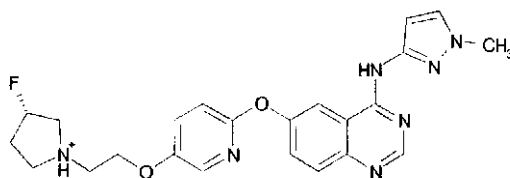
Usando la 6- [[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y 3R)-3-fluoropirrolidina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-3) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (40 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,07-2,36 (m, 2H), 3,07-3,71 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,38 (t, 2H, J=4,7 Hz), 5,40 (d, 1H, J=52,2 Hz), 6,72 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,77 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

ESI-EM (m/e): 450 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 13:



Cl<sup>-</sup>

5

Preparación de 6-[(5-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-yl]eto}oxi)piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-yl)quinazolin-4-amina clorhidrato

10 Usando la 6- [[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y (3S)-3-fluoropirrolidina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-3) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (29 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

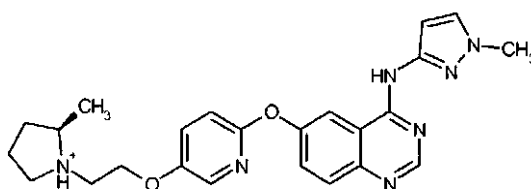
15

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,07-2,36 (m, 2H), 3,07-3,71 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,38 (t, 2H, J=4,7 Hz), 5,40 (d, 1H, J=52,2 Hz), 6,72 (s, 1H)" 7,13 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,77 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

20 ESI-EM (m/e): 450 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 14:



Cl<sup>-</sup>

25

Preparación de N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[(5-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-yl]eto}oxi)piridin-2-yl]oxi]quinazolin-4-amina clorhidrato

30 Usando la 6- [[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y (2R)-2-metilpirrolidina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-3) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (23 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

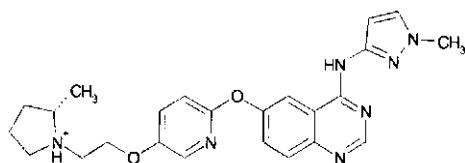
35 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,34 (d, 3H, J=6,5 Hz), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 1H), 3,12-3,47 (m, 4H), 3,56-3,72 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,35 (brs, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,78 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,93 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,39 (brs, 1H), 8,61 (brs, 1H).

ESI-EM (m/e): 446 [M+H]<sup>+</sup>

40

Ejemplo 15:



Cl<sup>-</sup>

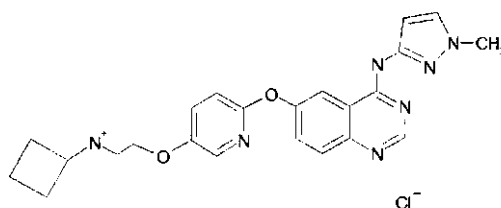
5 Preparación de N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[(5-{2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}piridin-2-yl)oxi]quinazolin-4-amina clorhidrato

10 Usando la 6- {[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y (2S)-2-metilpirrolidina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-2) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (24 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,34 (d, 3H, J=6,5 Hz), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 1H), 3,12-3,47 (m, 4H), 3,56-3,72 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,35 (brs, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,78 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,93 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,39 (brs, 1H), 8,61 (brs, 1H).  
ESI-EM (m/e): 446 [M+H]<sup>+</sup>

20 Ejemplo 16:



Cl<sup>-</sup>

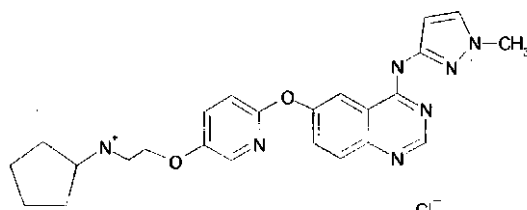
25 Preparación de 6-((5-[2-(ciclobutilamino)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

30 Usando la 6- {[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y ciclobutilamina y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-3) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (69 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

35 RMN <sup>1</sup>H-(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,40-1,50 (2H, m), 1,77-1,89 (4H, m), 2,80-2,82 (1H, m), 2,86 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,83 (2H, t, J=4,9 Hz), 6,20 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,60 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,04 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,13 (2H, dd, J=2,7, 9,0, Hz), 7,28 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,59 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,95-8,12 (1H, m).  
ESI-EM m/z=432,3 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 17:



Cl<sup>-</sup>

40



Preparación de 6-([5-[2-(ciclopentilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

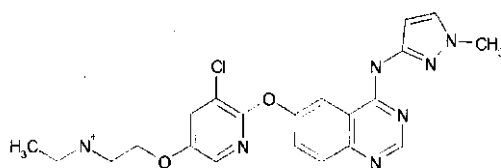
Usando la 6- [5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y del mismo modo que en el Ejemplo 5-1) y ciclopentilamino y del mismo modo que en el Ejemplo 5-2) y 5-3) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (94 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,25 (8H, m), 2,99 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,16 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,87 (2H, t, J=5,1 Hz), 6,19 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,59 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,28 (1H, dd, J=9,0, 1,2 Hz), 7,43 (1H, t, J=4,5 Hz), 7,58 (1H, s), 8,04 (1H, s).

ESI-EM m/z=446,3 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 18:



Cl<sup>-</sup>

Preparación de 6-([3-cloro-5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

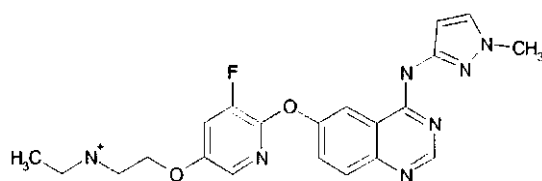
Usando 4- [(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol obtenido en el ejemplo 1-1) y 2) y 2,3-dicloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina y la solución 2M de etilamina/tetrahidrofurano) y del mismo modo que en el Ejemplo 1-3) y el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (223 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,99-3,05 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,34-4,37 (2H, m), 6,78 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,65-7,67 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,94-7,95 (2H, m), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,60 (1H, s), 8,90-8,99 (2H, brs), 10,40-10,45 (1H, brs)

ESI-EM (m/e): 440 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 19:



Cl<sup>-</sup>

Preparación de 6-([5-[2-(etilamino)etoxi]-3-fluoropiridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

Usando 4- [(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina y una solución 2M de etilamina/tetrahidrofurano) y del mismo modo que en el Ejemplo 1) y el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (104 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H-(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,33 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,15 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,45 (2H, t, J=4,7 Hz), 3,83 (3H, s), 4,33 (2H, t, J=4,7 Hz), 6,67-6,69 (1H, m), 7,53 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J=2,7, 11,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J=2,7, 9,0 Hz), 7,77 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,80 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,08-8,10 (1H, m), 8,52 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 424 [M+H]<sup>+</sup>

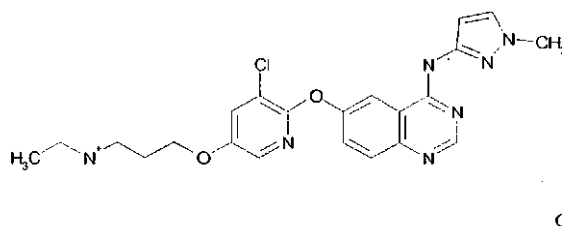
Preparación de 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina

1) Una solución de 1,4-dioxano (30 ml) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (115 mg, 0,20 mmol) y triciclohexilfosfina (135 mg, 0,48 mmol) se desgasificó, después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió bis(pinacolato)diboro (1,87 g, 7,36 mmol), acetato potásico (985 mg, 10,0 mmol) y 5-cloro-2,3-difluoropiridina (1,0 g, 6,69 mmol), después se desgasificó y se agitó a 80 °C durante 10 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, se separó la materia insoluble mediante filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (2,6 g) que contiene 2,3-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-il)piridina como un aceite naranja.

2) A una solución en tetrahidrofurano (15 ml) del producto de piridina en bruto (2,6 g) obtenido en la reacción anterior se añadió agua peróxido de hidrógeno (1,37 ml, 13,4 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución al 5 % dtiosulfato sódico y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo= 5:1 a 3:1), para obtener una goma amarillo (1,0 g) que contiene 5,6-difluoropiridin-3-ol.

3) A una solución en N,N-dimetilacetamida (10 ml) del producto fenol (1,0 g) obtenido en la reacción anterior se añadió bromoacetaldehído dietilacetal (1,41 ml, 9,40 mmol) y carbonato de cesio (7,44 g, 22,8 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage, hexano: Acetato de etilo= 20:1 a 10:1) para obtener 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina (914 mg, rendimiento: 55 %, 3 etapas a partir de 1)) como un aceite naranja claro.

Ejemplo 20:

Cl<sup>-</sup>Preparación de 6-((3-cloro-5-((3-etilamino)propoxi)piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

1) A una suspensión en N,N-dimetilacetamida (5 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (2,2 g, 9,1 mmol) se añadió 3-cloro-5-[2-(1,3-dioxolan-3-il)etoxi]2-fluoropiridina (4,6 g, 18,4 mmol) y terc-butóxido de potasio (2,6 g, 23 mmol) y se hizo reaccionar a 200 °C durante 2 horas usando microondas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución de cloruro amónico saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 75:25) para obtener 6-((3-cloro-5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (3,1 g, rendimiento: 73 %) como un sólido amarillento.

2) A una solución en cloroformo (4 ml) del producto acetal (2,4 g, 5,1 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y agua (0,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 día. A la solución de reacción se añadió una solución de carbonato sódico acuoso 0,7M (90 ml, 63 mmol), después se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-((3-cloro-5-[2-(formil)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (1,57 g) como un producto bruto.

3) Con enfriamiento con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del producto en bruto (416 mg) obtenido en la reacción anterior se añadió borohidruro sódico (37 mg, 1,0 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió cloruro amónico saturado, después se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1) y la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: Acetato de etilo= 50:50 a 0:100) para obtener 3-[[5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propan-1-ol (148 mg, rendimiento: 35 %) como un sólido amarillo claro.

4) Con enfriamiento con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) del producto alcohol (147 mg, 0,34 mmol)

obtenido en la reacción anterior se añadió trietilamina (0,17 ml, 1,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,072 ml, 0,80 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado de la solución de reacción se separó mediante filtración, seguido de la dilución con una solución mixta de cloroformo/metanol (4:1). La capa orgánica se lavó con solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener

6-({3-cloro-5-[2-(metilsulfonilo)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (174 mg) como un producto bruto.

5) A una solución en tetrahidrofurano (1 ml) del producto en bruto (55 mg) obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de etilamina/tetrahidrofurano 2M (11 ml, 23 mmol) 2M y se agitó durante 24 horas a 80°C en un tubo sellado. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (cloroformo:metanol= 98:2), después se disolvió en metanol y se añadió la solución de ácido clorhídrico acuoso 1M (0,0065 ml, 0,032 mmol) y se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 30 %) como un sólido amarillento.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19 (3H, t, J=6,3 Hz), 2,03-2,10 (2H, m), 2,91-3,08 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,14-4,20 (2H, m), 6,78 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,60-7,67 (2H, m), 7,79-7,81 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,88-7,90 (2H, m), 8,34 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,57 (1H, s), 8,71-8,83 (2H, m), 10,30-10,34 (1H, brs).

ESI-EM (m/e): 454 [M+H]<sup>+</sup>

#### Preparación de 3-cloro-5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2-fluoropiridina

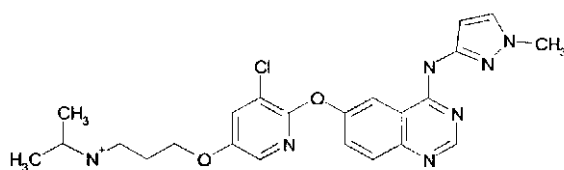
1) Con enfriamiento con hielo, a una solución en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 5-bromopiridin-2-amina (12 g, 69 mmol) se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (10 g, 76 mmol) y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con una solución de hidróxido sódico 5N y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:cloroformo:acetato de etilo= 25:25:50), para obtener 5-bromo-3-cloropiridin-2-amina (12,6 g, rendimiento: 88 %) como un sólido marrón.

2) Con enfriamiento con hielo, a una solución en fluoruro de hidrógeno/piridina (70 % de HF) (91 ml) del producto amina (12,6 g, 61 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió nitrito sódico (4,8 g, 70 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió hielo, se neutralizó con carbonato sódico, se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 80:20), para obtener 5-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (11,1 g, rendimiento: 87 %) como un sólido blanco.

3) a -78°C, a una solución en éter dietílico (50 ml) del producto fluoropiridina (9,9 g, 47 mmol) obtenido en la reacción anterior, se añadió, gota a gota, *n*-butil-litio 1,6M (31 ml, 49 mmol). La solución de la reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se añadió, gota a gota boronato de triisopropilo (13 ml, 57 mmol) y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de la reacción se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso 1 N (10 ml, 40 mmol), después se añadió, gota a gota, 30 % de agua peróxido de hidrógeno (9,6 ml, 94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Con enfriamiento con hielo, esto se procesó con un exceso de peróxido de hidrógeno y solución de tiosulfato sódico saturado acuoso y después se añadió agua. La capa acuosa y la capa orgánica se lavaron con una solución de hidróxido sódico acuoso 1N, las capas acuosas obtenidas se combinaron y se hizo que tuvieran un pH de 1 con ácido clorhídrico 5N. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en una cantidad pequeña de cloroformo, se filtró y se secó para obtener 5-cloro-6-fluoropiridin-3-ol (4,0 g, rendimiento: 58 %) como un sólido incoloro.

4) A una suspensión en N,N-dimetilformamida (16 ml) del producto alcohol (2,8 g, 19 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió carbonato de cesio (14 g, 44 mmol) y 2-(2-bromoetil)-1,2-dioxolano (2,8 g, 19 mmol) y se agitó a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 75:25), para obtener 3-cloro-5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)epoxi]-2-fluoropiridina (3,9 g, rendimiento: 83 %) como aceite incoloro.

Ejemplo 21:



Cl<sup>-</sup>

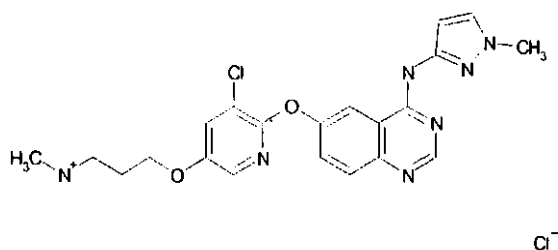
Preparación de 6-((3-cloro-5-[3-(isopropilamino)propoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

- 5 Usando el producto metanosulfonato obtenido en el Ejemplo 20-4) e isopropilamina y del mismo modo que en Ejemplo 20-5) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (17 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

- 10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,24 (6H, d, J=6,3 Hz), 2,05-2,15 (2H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,30-3,34 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,15-4,20 (2H, m), 6,77 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,68-7,70 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,90-7,91 (2H, m), 8,38 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,65 (1H, s), 8,81-8,83 (2H, m), 10,50-10,70 (1H, brs)  
ESI-MS (m/e): 468 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 Ejemplo 22:

Preparación de 6-((3-cloro-5-[3-(metilamino)propoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

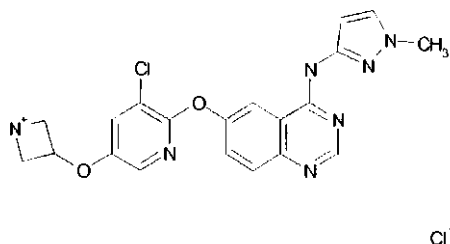
- 20
- 25 1) Usando 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol y 3-cloro-5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)epoxi]-2-fluoro-piridina y del mismo modo que en el Ejemplo 6-2) y 6-3) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, se obtuvo 5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-ol (738 mg) como un sólido amorfo amarillo claro.

- 30 2) A una solución en dimetilsulfóxido (3 ml) del producto alcohol (90 mg, 0,24 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió (3-cloropropil)metilcarbamato de terc-butilo (61 mg, 0,29 mmol) y terc-butóxido de potasio (55 mg, 0,49 mmol) y se agitó a 100 °C durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso y agua salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 3(3-[[5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propil)metilcarboxilato de terc-butilo (50 mg, rendimiento: 40 %) como un sólido amarillo claro amorfo.

- 35 3) Usando el (3-[[5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propil)metil-carboxilato obtenido en la reacción anterior y del mismo modo que en el ejemplo 6-4) y 6-5) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (19 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

- 40 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,04-2,07 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,00-3,05 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=6,1 Hz), 6,78 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,62-7,65 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,88-7,90 (2H, m), 8,33 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,58 (1H, s), 8,68-8,70 (2H, m), 10,30-10,40 (1H, brs) ESI-EM (m/e): 440 [M+H]<sup>+</sup>

- 45 Ejemplo 23:



Preparación de 6-([5-(azetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)oxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

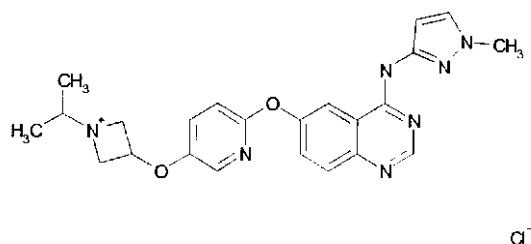
Usando 5-cloro-6-([4-([1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il)oxi]piridin-3-ol obtenido en el Ejemplo 22 y 3-[(metilsulfonilo)oxi]azetidín-1-carboxilato del mismo modo que en el Ejemplo 6-4) y 6-5) y en el Ejemplo 10-2) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (86 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,80 (3H, s), 3,90-4,06 (2H, m), 4,42-4,44 (2H, m), 5,12-5,15 (1H, m), 6,77 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 7,80-7,92 (3H, m), 8,52 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,58-8,70 (1H, s), 9,20-9,50 (2H, m), 10,05-10,750 (1H, brs)

ESI-EM (m/e): 424 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 24:

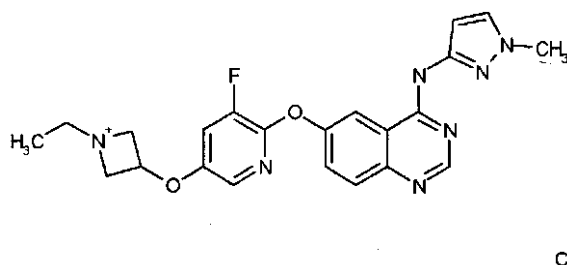
Preparación de 6-([5-([1-isopropilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

A una solución en metanol (1 ml) de 6-([5-(azetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (50 mg, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 6-5) se añadió acetona (0,0119 ml, 0,26 mmol), se agitó durante 10 minutos, después se añadió una solución en metanol (1,7 ml, 0,26 mmol) o cianotrihidrobórato de cinc 0,15M y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió hidróxido sódico 1N, después se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina en gel de sílice (cloroformo:metanol= 90:10) para obtener 6-([5-([1-isopropilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina. El compuesto se disolvió en metanol, después se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 5M (0,017 ml, 0,085 mmol) y se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 67 %) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (d, 6H, J=5,6 Hz), 3,46 (brs, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,17 (brs, 2H), 4,42-4,61 (brm, 2H), 5,01 (brs, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,78-7,89 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,03-10,74 (brm, 1H) ESI-EM (m/e): 432 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 25:

Preparación de 6-([5-([1-etilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

1) Usando 4-([1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2,3-difluoropiridina y 3-[(metilsulfonilo)oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo, del mismo modo que en el Ejemplo 6-5) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual se obtuvo

6-({5-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]-3-fluoropiridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina.

2) Usando el producto de amina obtenido en la reacción anterior y una solución de acetaldehído acuoso del mismo modo que en el ejemplo 6-6) y el Ejemplo 24 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (30 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

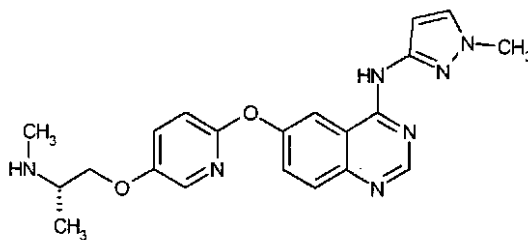
RMN <sup>1</sup>H-(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,21 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,31 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,83 (3H, s), 4,24-4,27 (2H, m), 4,58-4,60 (2H, m), 5,15-5,18 (1H, m), 6,67-6,69 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J=2,7, 11,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,62 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,6 (1H, dd, J=2,7, 9,0 Hz), 7,80 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,08-8,10 (1H, m), 8,53 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 436 [M+H]<sup>+</sup>

#### Preparación de 5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2,3-difluoropiridina

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 5,6-difluoropiridin-3-ol (8,8 g, 67 mmol) se añadió carbonato de cesio (33 g, 100 mmol) y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (12 g, 67 mmol) y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La solución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:cloroformo= 1:1 a 0:1) para obtener 5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2,3-difluoropiridina (5,9 g, rendimiento: 38 %) como aceite amarillo claro.

Ejemplo 26:



#### Preparación de 6-[(5-[(2S)-2-(metilamino)propil]oxi]piridin-2-il)oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

1) A una solución en dimetilsulfóxido (5 ml) de de N,N-diacetilacetamida (5 ml) de 6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi}piridin-3-ol (300 mg, 0,90 mmol) obtenido en el Ejemplo 6-3) se añadió (2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi] metanosulfonato (214 mg, 0,90 mmol) y terc-butóxido de potasio (200 mg, 1,8 mmol) y la solución de la reacción se agitó durante 24 horas a 100°C. La solución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añade una solución de ácido clorhídrico 1N (0,9 ml, 0,9 mmol) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 99:1) para obtener N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-[(5-[(2R)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]oxi]piridin-2-il)oxi]quinazolin-4-amino (322 mg, rendimiento: 75 %) como un sólido marrón claro.

2) A una solución en etanol (5 ml) del producto amina (322 mg, 0,68 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió sal piridina de ácido p-toluenosulfónico (17 mg, 0,068 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 24 horas a 80°C. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 92:8) para obtener (R)-1-[[6-[(4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il]oxi]propan-2-ol (227 mg, rendimiento: 86 %) como un sólido marrón claro.

3) Con enfriamiento con hielo, a una solución en cloroformo (2 ml) del producto alcohol (42 mg, 0,11 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió trietilamina (0,036 ml, 0,26 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,025 ml, 0,21 mmol) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A la solución de la reacción se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina en gel de sílice (cloroformo:metanol= 95:5) para obtener (1R)-1-metil-2-[[6-[(4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il]oxi] etil- metanosulfonato (18 mg, rendimiento: 36 %) como aceite.

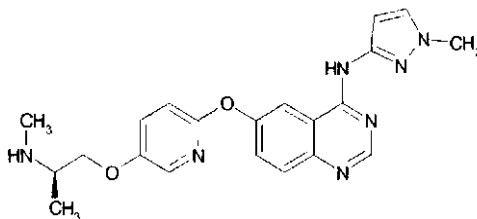
4) A una solución en N,N-dimetildormamida (1 ml) del compuesto (18 mg, 0,038 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de metilamina/tetrahidrofurano 2M (1 ml) y se agitó durante 2 días a 80°C en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua salina

saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía capa fina en gel de sílice de tipo amina (cloroformo:metanol = 95:5) para obtener el compuesto del título (6 mg, rendimiento: 39 %) como un sólido amarillo claro amorfo.

5 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,99 (d, 3H, J=8,0 Hz), 2,26 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,85 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,28 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,50 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).  
 ESI-EM (m/e): 406 [M+H]<sup>+</sup>

10

Ejemplo 27:



#### 15 Preparación de 6-((5-((2R)-2-(metilamino)propil)oxi)piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

Usando una solución de 6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-ol obtenido en el ejemplo 6-3), (2R)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil metanosulfonato y metilamino/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el Ejemplo 26 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (6 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

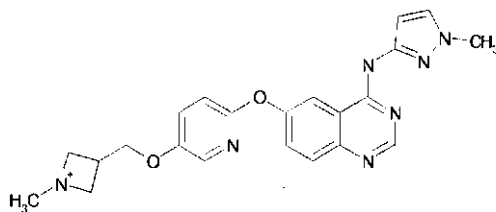
20

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,99 (d, 3H, J=8,0 Hz), 2,26 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,85 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,28 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,50 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).  
 ESI-EM (m/e): 406 [M+H]<sup>+</sup>

25

Ejemplo 28:



30

Cl<sup>-</sup>

#### Preparación de 6-((5-((1-metilazetidín-3-il)metoxi)piridin-2-il)oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

35 1) A una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de 6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-ol (100 mg, 0,30 mmol) obtenido en el Ejemplo 6-3) se añadió 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato (110 mg, 0,60 mmol), trifetilfosfina (160 mg, 0,60 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,095 mmol, 0,60 mmol) obtenida en el ejemplo 6-3) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 96:4) y cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (hexano:acetato de etilo= 5:50) para obtener 3-((6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (136 mg, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo claro amorfo.

40

45 2) Usando el 3-((6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la reacción anterior y una solución al 37 % de formaldehído y del mismo modo que en el Ejemplo 25 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (23 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

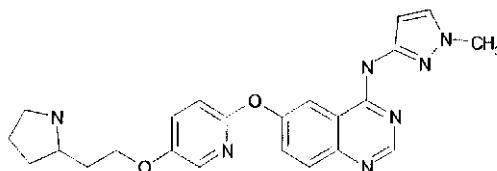
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,80 (s, 3H), 3,12-3,38 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,01-4,29 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,60-7,69 (m, 3H), 7,83 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,97 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,90-10,66 (m, 2H)

ESI-EM (m/e): 418 [M+H]<sup>+</sup>

5

Ejemplo 29:



#### 10 Preparación de N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-([5-(2-piperidin-2-il)etoxi]pirrolidin-2-il)oxi]quinazolin-4-amina

1) A una solución en tetrahidrofurano (6 ml) de 6-([4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-ol (200 mg, 0,60 mmol) obtenido en el Ejemplo 6 se añadió 2-(2-hidroxiethyl)pirrolidin-1-carboxilato (260 mg, 1,2 mmol), trifetilfosfina (310 mg, 1,2 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,19 mmol, 1,2 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua, agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol=96:4) y cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (hexano:acetato de etilo=50:50) para obtener 2-(2-([6-([4-((1-metil-1H-pirazol-

15

20

3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi]etil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg, rendimiento: 5 %) como un sólido amorfo amarillo claro.  
2) A una solución en cloroformo (1,5 ml) del producto amino (87 mg, 0,16 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (5:1). La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol:70:30) y cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (cloroformo:metanol=95:5), para obtener el compuesto del título (32 mg, rendimiento: 45 %) como un sólido incoloro.

25

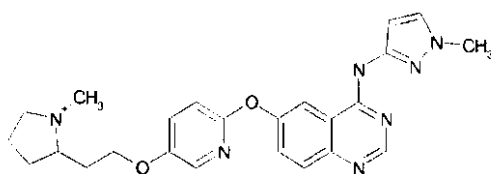
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20-1,27 (m, 1H), 1,54-1,84 (m, 5H), 2,65-2,71 (m, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,99-3,07 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,07 (t, 2H, J=6,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,10 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,78 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,88 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,33 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,54 (s, 1H), 10,28 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 432 [M+H]<sup>+</sup>

35

Ejemplo 30:



Cl<sup>-</sup>

#### 40 Preparación de N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-([5-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]piridin-2-il]oxi]quinazolin-4-amina clorhidrato

Usando la N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-([5-(2-pirrolidin-2-iletexi)piridin-2-il]oxi]quinazolin-4-amina obtenida en el ejemplo 29 y una solución al 37 % de formaldehído y del mismo modo que en el Ejemplo 28 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (21 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

45

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

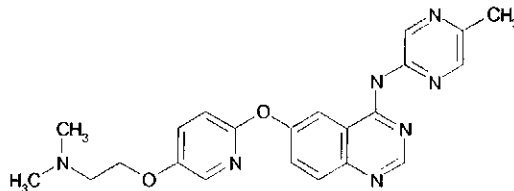
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,68-2,07 (m, 4H), 2,19-2,44 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,07-4,20 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,79 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J=3,2 Hz), 8,35 (d, 1H, J=1,7 Hz), 8,56 (s, 1H), 10,30 (s, 2H)

50



ESI-EM (m/e): 446 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 31:

Preparación De 6-([5-[(2,2-dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina

1) A una solución en dimetilsulfóxido (10 ml) de 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol (500 mg, 1,97 mmol) se añadió 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina (680 mg, 3,0 mmol) y terc-butóxido de potasio (670 mg, 5,9 mmol) se agitó a 130 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturada acuosa y agua salina saturada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 95:5) para obtener 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina (730 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido amarillento.

2) A una solución en cloroformo (1 ml) del producto acetal (90 mg, 0,20 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y agua (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con cloroformo y a ello se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de 6-[(5-(formilmetoxi)piridin-2-il)oxi]-N-(dimetilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina.

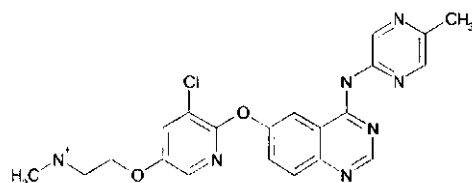
3) A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del producto aldehído en bruto obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de dimetilamina/tetrahidrofurano 2M (0,039 ml, 0,59 mmol) 2M, después se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (125 mg, 0,59 mmol) y se agitó adicionalmente durante 1 hora. A la solución de la reacción se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía capa fina en gel de sílice de tipo amina (cloroformo:metanol = 95:5 y hexano:acetato de etilo= 75:25) para obtener el compuesto del título (27 mg, rendimiento: 33 %) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,20 (s, 6H), 2,61 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 4,09 (t, 2H, J=5,6 Hz), 7,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J=3,4, 8,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,46 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 418 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 32:

Cl<sup>-</sup>Preparación de 6-([3-cloro-5-[(2-metilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

1) A una solución en N,N-dimetilacetamida (0,9 ml) de 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol (180 mg, 0,71 mmol) se añadió 3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina (460 mg, 1,74 mmol) y terc-butóxido de potasio (160 mg, 1,4 mmol) y se hizo reaccionar en atmósfera de nitrógeno a 200°C durante 30 minutos usando microondas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 96:4) y cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (hexano:acetato de etilo= 50:50) para obtener

6-[[3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi) piridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il) quinazolin-4-amina (187 mg, rendimiento: 53 %) como un sólido amarillo claro.

2) A una solución en cloroformo (2 ml) del producto acetal (100 mg, 0,20 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se lavó con solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso y agua salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de 6-[[3-cloro-5-(formilmetoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina.

3) A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del producto aldehído en bruto obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de metilamina/tetrahidrofurano 2M (0,022 ml, 0,20 mmol), después se agitó durante 30 minutos y se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (63 mg, 0,30 mmol) y se agitó adicionalmente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió hidróxido sódico 1N y se extrajo con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en capa fina (cloroformo:metanol= 90:10) y cromatografía en gel de sílice en capa fina de tipo amina (cloroformo:metanol= 98:2) para obtener 6-[[3-cloro-5-[2-(metilamino) etoxi]piridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il) quinazolin-4-amina. Esto se disolvió en metanol, después se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 5M (0,0075 ml, 0,038 mmol) y se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (18 mg, rendimiento: 38 %) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

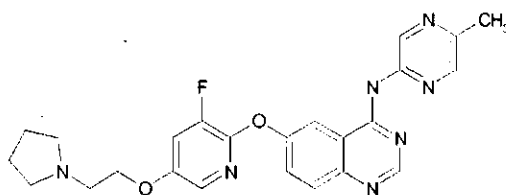
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,49 (s, 3H), 2,61 (t, 3H, J=5,4 Hz), 3,32 (t, 2H, J=5,1 Hz), 4,35 (t, 2H, J=5,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,90-7,96 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 9,34 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 438 [M+H]<sup>+</sup>

#### Preparación de 3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina-2-fluoropiridina

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (10 ml) de 5-cloro-6-fluoropiridin-3-ol (570 mg, 3,9 mmol) se añadió carbonato de cesio (2,9 g, 8,9 mmol) y 2-(2-bromoetil)-1,2-dioxolano (990 mg, 5,0 mmol) y se agitó a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 70:30), para obtener 3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina (640 mg, rendimiento: 62 %) como aceite incoloro.

Ejemplo 33:



#### Preparación de 6-[[3-fluoro-5-(2-pirrolidin-1-iletexi)piridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina

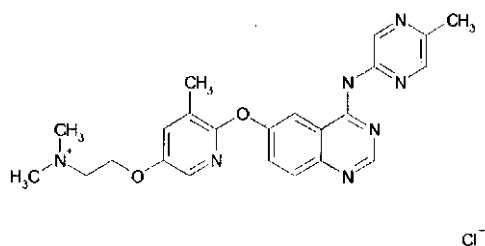
Usando 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina y pirrolidina y del mismo modo que en el Ejemplo 31 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (27 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,66-1,68 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,29-3,31 (m, 4H), 4,15 (t, 2H, J=5,6 Hz), 7,76-7,80 (m, 4H), 7,89 (d, 1H, J=9,3 Hz), 8,35-8,38 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,44 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 462 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 34:



5 Preparación de 6-((5-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

1) A una solución en N,N-diacetilacetamida (1,25 ml) de 4-[(5-metilpirazol-2-il)amino]quinazolin-6-ol (500 mg, 1,97 mmol) se añadió terc-butóxido de potasio (443 mg, 3,95 mmol) y 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina (1,06 g, 4,34 mmol) y se agitó a 190 °C durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua y se extrajo con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Moritex, hexano:acetato de etilo = 7:2 a 3:2) para obtener 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il) quinazolin-4-amina (303 mg, rendimiento: 32 %) como un sólido naranja.

2) Usando la 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina obtenida en la reacción anterior y una solución de metilamina/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el ejemplo 31 y el Ejemplo 33) o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (30 mg) se obtuvo como un sólido naranja.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,36 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,83-2,84 (6H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 4,42 (2H, t, J=5,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,85 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,02 (1H, d, J=9,3 Hz), 8,47 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,91 (1H, s), 9,24 (1H, s), 10,63 (1H, brs).

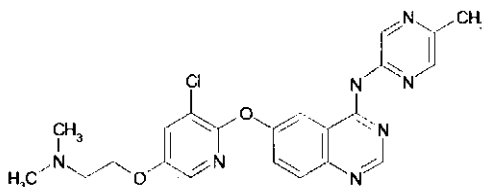
ESI-EM (m/e): 432 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación de 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina

1) A una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico (5,1 g, 32,9 mmol) se añadió agua peróxido de hidrógeno (4,37 ml, 42,8 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución al 5 % de tiosulfato sódico y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-fluoro-5-metilpiridin-3-ol (4,03 g, rendimiento: 96 %) como un sólido amarillo claro.

2) A una solución en N,N-dimetilacetamida (40 ml) del producto fenol (4,0 g, 31,5 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió bromoacetaldehído dietilacetal (5,68 ml, 37,8 mmol) y carbonato de cesio (25,6 g, 79,0 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Moritex, hexano:acetato de etilo 19:1 a 7:1), para obtener 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina (7,28 g, rendimiento: 95 %) como aceite amarillo claro.

Ejemplo 35:



45 Preparación de 6-((3-cloro-5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina

Usando una solución de 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol, 3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)-2-difluoropiridina y dimetilamina/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el Ejemplo 32 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (14 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

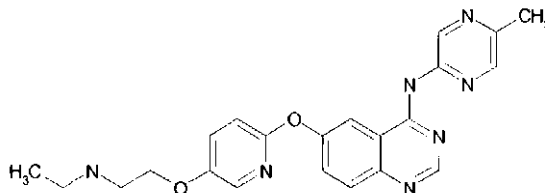
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,19 (s, 6H), 2,60 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,32 (s, 3H), 4,13 (t, 2H, J=5,9 Hz), 7,71 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,89 (t, 3H, J=3,2 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,44 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 452 [M+H]<sup>+</sup>

5

Ejemplo 36:



#### 10 Preparación De 6-((5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-il)amina

Usando una solución de 4-[[5-(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il] 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-difluoropiridina y etilamina/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el Ejemplo 31 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (52 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

15

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

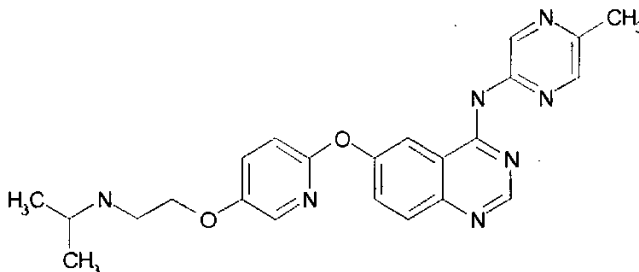
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12 (t, 3H, J=8,0 Hz), 2,51, 2,52 (s, 6H), 2,68-2,74 (m, 2H), 2,98-3,01 (m, 2H), 4,06-4,08 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 0,5H), 7,58-7,61 (m, 0,5H), 7,65-7,67 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,95 (d, 0,5H, J=8,0 Hz), 8,00 (s, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 8,10 (s, 0,5H), 8,21 (d, 0,5H, J=4,0 Hz), 8,51 (s, 0,5H), 8,81 (s, 0,5H), 9,86 (s, 0,5H).

20

ESI-EM (m/e): 418 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 37:

25



#### 30 Preparación De 6-((5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-il)amina

Usando 4-[[5-(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il] 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina e isopropilamina y del mismo modo que en el Ejemplo 31 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (62 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

30

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

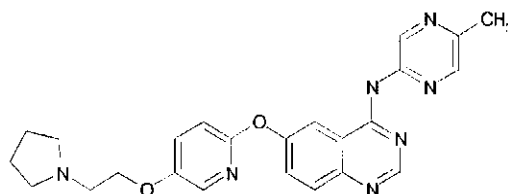
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (s, 6H), 2,48-2,49 (m, 3H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,85 (t, 2H, J=5,8 Hz), 4,04 (t, 2H, J=5,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J=2,9, 8,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, J=2,2, 8,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,90 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,40 (s, 1H)

35

ESI-EM (m/e): 432 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 38:

40



Preparación de N-(1-metilpirazin-2-il)-6-[[5-(2-pirrolidin-2-iletoxi)pirrolidin-2-il]oxi]quinazolin-4-amina

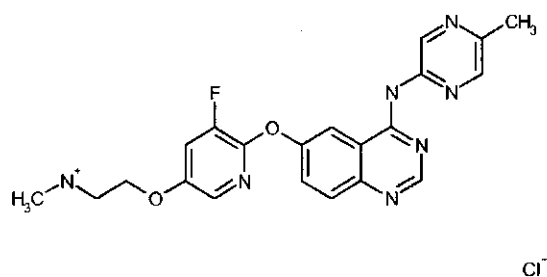
El compuesto del ejemplo 38 se obtuvo del siguiente modo: Usando 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-luoropiridina y pirrolidina y del mismo modo que en el Ejemplo 31 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (11 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ: 1,66-1,68 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,77-2,79 (m, 2H), 3,29-3,31 (m, 4H), 4,11 (t, 2H, J=5,9 Hz), 7,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J=3,2, 8,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,87-7,90 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,45 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 444 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 39:

Preparación de 6-((3-fluoro-5-[[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

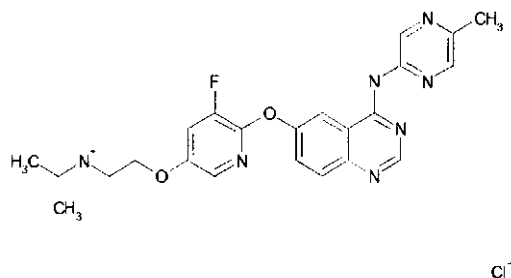
Usando una solución de 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina y metilamina/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el Ejemplo 32 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ: 2,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,30-3,32 (m, 2H), 4,35 (t, 2H, J=4,9 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=9,0, 2,4 Hz), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,90 (d, 1H, J=9,0 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,99 (brs, 2H), 9,43 (s, 1H), 10,45 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 422 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 40:

Preparación de 6-((3-fluoro-5-[[2-(isopropilamino)etoxi]etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

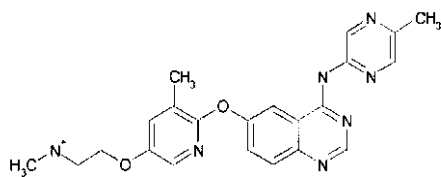
Usando 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina e isopropilamina y del mismo modo que en el Ejemplo 32 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo como un sólido amarillo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ: 1,26 (d, 6H, J=6,6 Hz), 2,48-2,50 (m, 3H), 3,30-3,44 (m, 3H), 4,34 (t, 2H, J=5,0 Hz), 7,71-7,95 (m, 4H), 8,36 (s, 1H), 8,42-8,49 (m, 1H), 8,68-8,83 (m, 3H), 9,38-9,44 (m, 1H)

ESI-EM (m/e): 450 [M+H]<sup>+</sup>

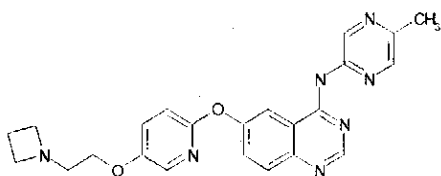
Ejemplo 41:

Cl<sup>-</sup>5 Preparación de 6-((3-metil-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

Usando una solución de 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2,3-difluoropiridina y metilamina/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el Ejemplo 32 y el Ejemplo 34 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (29 mg) se obtuvo como un sólido naranja.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,37 (3H, s), 2,49-2,51 (3H, m), 2,61-2,63 (3H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 4,30 (2H, t, J=5,1 Hz), 7,57 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,93 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,40-8,44 (2H, m), 8,76 (1H, brs), 9,04 (2H, brs), 9,33 (1H, brs).  
 ESI-EM (m/e): 418 [M+H]<sup>+</sup>

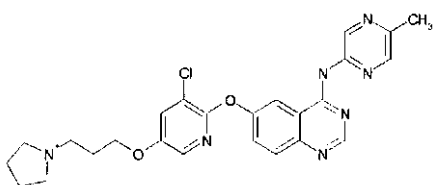
Ejemplo 42:

20 Preparación de 6-((5-[2-azetidín-1-iletoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina

Usando 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-luoropiridina y azetidina y del mismo modo que en el Ejemplo 31 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (22 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91-1,98 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,68 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,14-3,17 (m, 4H), 3,95 (t, 2H, J=5,6 Hz), 7,11 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,54 (dd, 1H, J=2,9, 8,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,87-7,88 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,45 (s, 1H)  
 ESI-EM (m/e): 430 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 43:

Cl<sup>-</sup>40 Preparación de 6-((3-cloro-5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-2-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato

1) A una solución en N,N-diacetilacetamida (2,5 ml) de 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol (1,0 g, 3,95 mmol) se añadió terc-butóxido de potasio (0,89 g, 7,90 mmol) y

3-cloro-2-fluoro-5-[3-(tetrahidro-2—piran-2-iloxi)propoxo]piridina (2,52 g, 8,69 mmol) y se agitó a 180 °C durante 14 horas en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua y se extrajo con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Moritex, hexano:acetato de etilo = 3:1 a 3:2) para obtener

6-([3-cloro-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina (1,46 g, rendimiento: 71 %) como aceite naranja.  
2) A una solución en etanol (15 ml) del compuesto (1,46 g, 2,79 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (1,40 g, 5,58 mmol) y se agitó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Moritex NH, acetato de etilo: Cloroformo: Metanol= 100:20:2) para obtener 3-([5-cloro-6-([4-([5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi)propan-1-ol (830 mg, rendimiento: 68 %) como un sólido amarillo claro.

3) A una solución en cloroformo (10 ml) del producto hidroxilo (813 mg, 1,85 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió trietilamina (0,78 ml, 5,56 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,29 ml, 3,70 mmol) y se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua y se extrajo con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (1,03 g) que contiene 3-([5-cloro-6-([4-([5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi)propilmetanosulfonato como un sólido amorfo naranja claro.

4) A una solución de tetrahydrofurano (5 ml) del producto metanosulfonato (98 mg) obtenido en la reacción anterior se añadió pirrolidina (0,73 ml, 8,82 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 55°C durante 3 días. A la solución de reacción se añadió agua salina saturada y se extrajo con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina de tipo amina (hexano:acetato de etilo:cloroformo = 2:7:1) y cromatografía en capa fina (cloroformo:metanol= 9:1) para obtener 6-([3-cloro-5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina (48 mg, rendimiento: 55 %, 2 etapas) como un sólido amorfo amarillo.

5) A una solución en metanol (1 ml) del producto pirrolidina (47 mg, 0,096 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido clorhídrico 5N (0,019 ml, 0,096 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (56 mg) como un sólido amarillo.

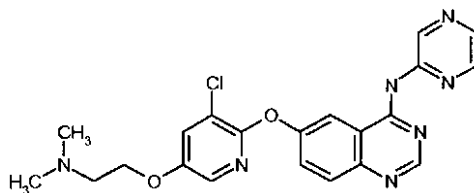
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,88-1,89 (2H, m), 2,13-2,19 (2H, m), 2,50-2,51 (5H, m), 2,95-3,03 (2H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,51-3,57 (2H, m), 4,19 (2H, t, J=5,9 Hz), 7,81 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,89-7,97 (3H, m), 8,41 (1H, brs), 8,48 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,33 (1H, brs), 10,74 (1H, brs).  
ESI-EM (m/e): 492 [M+H]<sup>+</sup>

#### Preparación de 3-cloro-2-fluoro-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridina

A una solución en N,N-dimetilacetamida (80 ml) de 5-cloro-6-fluoropiridin-3-ol (8,14 g, 55,2 mmol) se añadió 2-(3-Bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (12,93 g, 57,9 mmol) y carbonato de cesio (39,5 g, 121,0 mmol) y se agitó durante la noche en una atmósfera de nitrógeno a 100°C. La solución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Moritex, hexano:acetato de etilo = 18:1 a 11:1) para obtener 3-cloro-2-fluoro-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piridina (10,84 g, rendimiento: 68 %) como aceite amarillo claro.

Ejemplo 44:



#### Preparación de 6-([3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-pirazin-2-il)quinazolin-4-amina

1) A una suspensión en N,N-diacetilacetamida (3 ml) de 4-(pirazin-2-ilamino)quinazolin-6-ol (300 mg, 1,25 mmol) se añadió 2,3-Dicloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina (810 mg, 2,9 mmol) y terc-butóxido de potasio (350 mg, 3,1 mmol) y se agitó a 200 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La solución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución de cloruro amónico saturado acuoso, se filtró y se lavó con una

solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). El filtrado obtenido se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa (YMC CombiPrep Pro C18 AS-360-CC) para obtener 6-[[3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-pirazin-2-ilquinazolin-4-amina (60 mg, rendimiento: 10 %) como un sólido amarillo claro.

2) A una solución en cloroformo (2 ml) del producto acetal (60 mg, 0,12 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de 6-[[3-cloro-5-(formilmetoxi)piridin-2-il]oxi]-N-pirazin-2-ilquinazolin-4-amina.

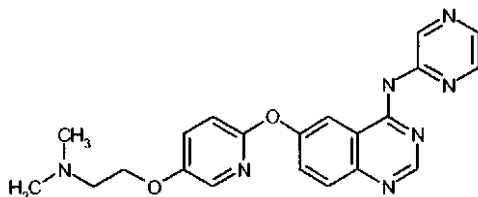
3) A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del producto aldehído en bruto obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de dimetilamina/tetrahidrofurano 2M (0,010 ml, 0,15 mmol) 2M, después se agitó durante 30 minutos y después se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (16 mg, 0,073 mmol) y se agitó adicionalmente durante 10 minutos. A la solución de la reacción se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía capa fina en gel de sílice de tipo amina (cloroformo:metanol = 95:5 y hexano:acetato de etilo = 75:25) para obtener el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 41 %) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ: 2,18 (s, 6H), 2,61 (t, 2H, J=5,8 Hz), 4,08 (t, 2H, J=5,8 Hz), 7,73 (d, 1H, J=10,8 Hz), 7,82-7,92 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J=10,8 Hz), 8,72 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,56 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 438 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 45:



#### Preparación de 6-((2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)oxi)-N-pirazin-2-ilquinazolin-4-amina

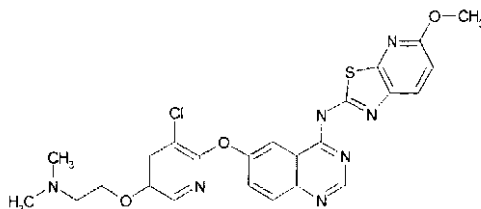
Usando una solución de 4-(pirazin-2-ilamino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-difluoropiridina y dietilamina/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el Ejemplo 31 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (13 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) δ: 2,19 (s, 6H), 2,61 (t, 2H, J=5,8 Hz), 4,13 (t, 2H, J=5,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J=3,2, 8,8 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,82-7,91 (m, 2H), 8,31-8,45 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,58 (s, 1H)

ESI-EM (m/e): 404 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 46:



#### Preparación de 6-((2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)oxi)-N-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinazolin-4-amina

1) A una suspensión en N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]quinazolin-6-ol (240 mg, 0,37 mmol) se añadió 2,3-Dicloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridina (240 mg, 0,85 mmol) y terc-butóxido de potasio (100 mg, 0,92 mmol) y se agitó a 200 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La solución de reacción se



enfrió a temperatura ambiente y después se añadió una solución de cloruro amónico saturado acuoso, se filtró y se lavó con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). El filtrado obtenido se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa (YMC CombiPrep Pro C18 AS-360-CC) para obtener 6-[[3-cloro-5-(2,2-dietoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinazolin-4-amina (5 mg, rendimiento: 2 %) como un sólido amarillo claro.

2) A una solución en cloroformo (2 ml) del producto acetal (5 mg, 0,009 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de 6-[[3-cloro-5-(formilmetoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinazolin-4-amine.

3) A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del producto aldehído en bruto obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de dimetilamina/tetrahidrofurano 2M (0,001 ml, 0,009 mmol) 2M, después se agitó durante 30 minutos y después se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (2 mg, 0,009 mmol) y se agitó adicionalmente durante 10 minutos. A la solución de la reacción se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía capa fina en gel de sílice de tipo amina (cloroformo:metanol = 95:5 y hexano:acetato de etilo = 75:25) para obtener el compuesto del título (2 mg, rendimiento: 44 %) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

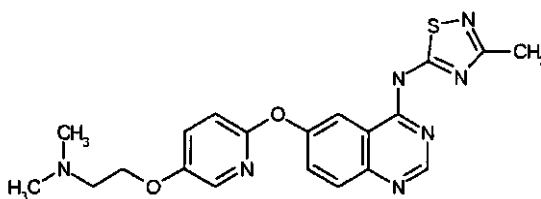
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,35 (s, 6H), 2,74 (t, 2H, J=5,1 Hz), 4,00 (s, 3H), 4,09 (t, 2H, J=5,1 Hz), 6,82 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,78 (q, 2H, J=2,9 Hz), 7,90 (t, 1H, J=5,4 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=2,9 Hz)  
ESI-EM (m/e): 524 [M+H]<sup>+</sup>

#### Preparación de 4-[(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]quinazolin-6-ol

1) A una solución en tolueno (10 ml) de acetato de 4-cloro-6-quinazolinino (300 mg, 1,35 mmol) y 5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (244 mg, 1,35 mmol) se añadió sucesivamente carbonato de cesio (880 mg, 2,7 mmol) y 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (168 mg, 0,27 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (123 mg, 0,14 mmol) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se lavó con cloroformo y metanol. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener acetato de 4-[(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]quinazolinilo (196 mg, rendimiento: 40 %) como un sólido amarillento.

2) A una solución en metanol (5 ml) del producto éster (196 mg, 0,53 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió 28 % de agua amónica (1 ml) y se agitó a 50 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió tolueno, se concentró a presión reducida, se suspendió en una cantidad pequeña de metanol, se recogió mediante filtración y se secó para obtener acetato de 4-[(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]quinazolin-6-ol (174 mg, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillento.

Ejemplo 47:



#### Preparación de 6-[(5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il]oxi)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)quinazolin-4-amina

1) A una suspensión en N,N-diacetilacetamida (0,5 ml) de 4-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]quinazolin-6-ol (300 mg, 1,2 mmol) se añadió 5-(2,2-dietoxietoxi)2-fluoropiridina (530 mg, 2,3 mmol) y terc-butóxido de potasio (260 mg, 2,3 mmol) y se hizo reaccionar a 200°C durante 30 minutos usando microondas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió una solución de cloruro amónico saturado acuoso, se filtró y se lavó con una solución mixta de cloroformo/metanol (9:1). El filtrado obtenido se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol = 90:10) para obtener 6-[[5-(2,2-dietoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)quinazolin-4-amina (220 mg, rendimiento: 40 %) como un sólido amarillo claro.

2) A una solución en cloroformo (1 ml) del producto acetal (30 mg, 0,064 mmol) obtenida en la reacción anterior se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y agua (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de

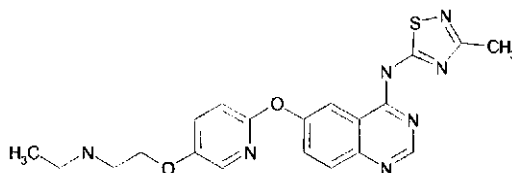
reacción se diluyó con cloroformo, después se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de 6- {[5-(formilmetoxi)piridin-2-il]oxi}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)quinazolin-4-amine.

3) A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del producto aldehído en bruto obtenido en la reacción anterior se añadió una solución de dimetilamina/tetrahidrofurano 2M (0,013 ml, 0,19 mmol) 2M, después se agitó durante 30 minutos y después se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (41 mg, 0,19 mmol) y se agitó adicionalmente durante 10 minutos. A la solución de la reacción se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía capa fina en gel de sílice de tipo amina (cloroformo:metanol = 95:5 y hexano:acetato de etilo= 2:1) para obtener el compuesto del título (22 mg, rendimiento: 81 %) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,28 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,73 (t, 2H, J=5,5 Hz), 4,14 (t, 2H, J=5,5 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,60 (dd, 1H, J=3,4, 8,8 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=3,4, 8,8 Hz), 7,92-7,95 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H)  
ESI-EM (m/e): 424 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 48:



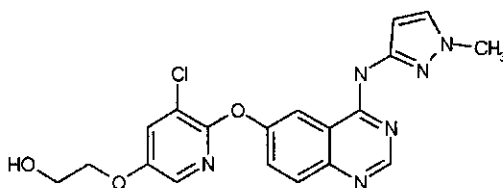
#### Preparación de 6-([2-(2-etilamino)etoxi]piridin-2-il)oxi)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)quinazolin-4-amina

Usando la 6- {[5-(2,2-dietoxietoxi)pirimidin-2-il]oxi}-N-(3-metil-1,2,4-tiazol-5-il)quinazolin-4-amina obtenida en el Ejemplo 47 y una solución de etilamina/tetrahidrofurano 2M y del mismo modo que en el Ejemplo 47 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (24 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13 (t, 3H, J=7,3 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,17-3,19 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J=5,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J=2,9, 8,8 Hz), 7,74 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=2,9 Hz), 8,66 (s, 1H)  
ESI-EM (m/e): 424 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 49:



#### Preparación de 2-([5-cloro-6-([4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il)oxi]etanol

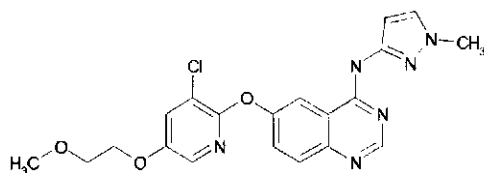
Con enfriamiento con hielo, a una solución mixta en tetrahidrofurano (3 ml)/agua (0,3 ml) que contiene {[5-cloro-6-([4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il)oxi]acetaldehído obtenido en el Ejemplo 1 se añadió borohidruro sódico (9 mg, 0,25 mmol) y la solución de la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo/metanol (9:1) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage, cloroformo:metanol= 100:4 a 100:5) y cromatografía de líquidos en fase inversa (YMC CombiPrep Pro C18 AS-360-CC) y el sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título (19 mg) como un sólido blanco).

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,72 (2H, q, J=5,0 Hz), 3,80 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,94 (1H, t, J=5,4 Hz), 6,79 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,64 (2H, dd, J=2,7, 9,0 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,91 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,33 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,57 (1H, s), 10,30 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 413 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 50:



5

Preparación de 6-([3-cloro-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

10 A una solución en N,N-diacetilacetamida (2 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (60 mg, 0,25 mmol) se añadió 2,3-Dicloro-5-(2-metoxietoxi)piridina (127 mg, 0,57 mmol) y terc-butóxido de potasio (70 mg, 0,62 mmol) y se agitó a 170 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado. La solución de reacción se enfrió con hielo, después se añadió agua con cloruro sódico y cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de líquidos en fase inversa (YMC CombiPrep Pro C18 AS-360-CC) para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento: 28 %) como un sólido naranja claro amorfo.

15

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,50-2,51 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,65-3,68 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,19-4,22 (2H, m), 6,80 (1H, brs), 7,63-7,66 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,90 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,92 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,33 (1H, s), 8,57 (1H, s), 10,31 (1H, s).

20

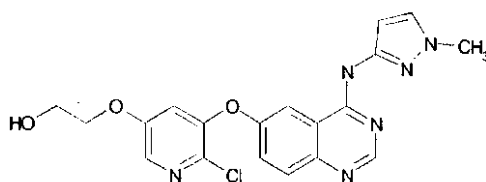
ESI-EM (m/e): 427 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación de 2,3-dicloro-5-(2-metoxietoxi)piridina

25 A una solución en N,N-dimetilacetamida (5 ml) de 5,6-dicloropiridin-3-ol (500 mg, 3,05 mmol) se añadió 2-bromoetilmetiléter (0,44 ml, 4,57 mmol) y carbonato de cesio (2,48 g, 7,62 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, después se añadió agua con cloruro sódico y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo 9:1), para obtener 2,3-dicloro-5-(2-metoxietoxi)piridina (573 mg, rendimiento: 85 %) como aceite naranja.

30

Ejemplo 51:



35

Preparación de 2-([6-cloro-5-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi)etanol

40 Usando la {6-cloro-5-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il]oxi)piridin-3-il]oxi}acetaldehído obtenido en el Ejemplo 2 y del mismo modo que en el Ejemplo 49 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (4 mg) se obtuvo como un sólido amarillo.

40

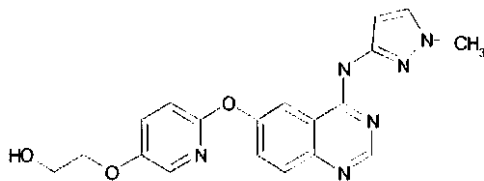
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,69 (2H, q, J=5,4 Hz), 3,79 (3H, s), 4,06 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,90 (1H, t, J=5,4 Hz), 6,77 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,12 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,56 (1H, s), 10,33 (1H, s).

45

ESI-EM (m/e): 413 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 52:

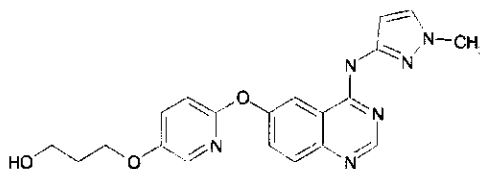
5 Preparación de 2-([6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi)etanol

Usando la {[6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi}acetaldehído obtenido en el Ejemplo 5 y del mismo modo que en el Ejemplo 49 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (36 mg) se obtuvo como un sólido amarillo.

10 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,72 (2H, q, J=5,2 Hz), 3,80 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,92 (1H, t, J=5,6 Hz), 6,80 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,92 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,35 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,56 (1H, s), 10,31 (1H, s).

15 ESI-EM (m/e): 379 [M+H] $^+$

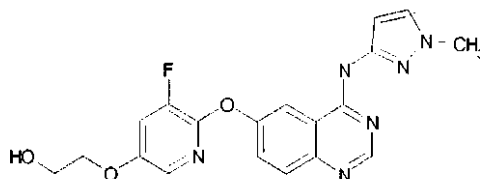
Ejemplo 53:

20 Preparación de 3-([6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi)propan-1-ol

Como intermedio (131 mg) del ejemplo 4 se obtuvo el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro.

25 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,84-1,90 (2H, m), 3,56 (2H, q, J=5,9 Hz), 3,80 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,57 (1H, t, J=5,1 Hz), 6,79 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,55-7,60 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,90 (1H, d, J=3,4 Hz), 8,34 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,56 (1H, s), 10,30 (1H, s).  
 ESI-EM (m/e): 393 [M+H] $^+$

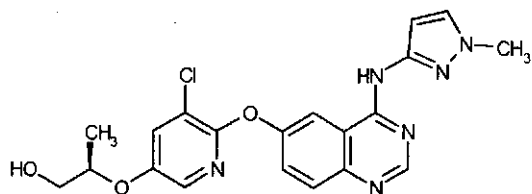
30 Ejemplo 54:

35 Preparación de 2-([5-fluoro-6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi)etanol

Usando la {[5-fluoro-6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi}acetaldehído obtenido en el Ejemplo 19 y del mismo modo que en el Ejemplo 49 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (8 mg) se obtuvo como un sólido amarillo.

40 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,73 (2H, q, J=5,0 Hz), 3,80 (3H, s), 4,10 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,95 (1H, t, J=5,6 Hz), 6,79 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,64-7,82 (5H, m), 8,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,56 (1H, s), 10,30 (1H, s).  
 45 ESI-EM (m/e): 397 [M+H] $^+$

Ejemplo 55:

5 Preparación de (2R)-2-[[5-cloro-6-[[4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]propan-1-ol

1) A una solución en dimetilsulfóxido (3 ml) de  
 10 5-cloro-6-[[4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-ol (90 mg, 0,24 mmol) obtenido en el  
 Ejemplo 22 se añadió metanosulfonato de (1 S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletilo (79 mg, 0,29 mmol) y  
 terc-butóxido de potasio (55 mg, 0,49 mmol), después se agitó durante 24 horas a 100°C. La solución de la  
 reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La  
 15 capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión  
 reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de  
 etilo= 1:2 a 0:1) para obtener 6-[[5-((1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-3-cloro-  
 piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (43 mg, rendimiento: 33 %) como un sólido blanco.  
 2) A una solución en 1,4-dioxano (3 ml) del producto sililo (43 mg, 0,079 mmol) obtenida en la reacción anterior se  
 20 añadió una solución de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante  
 2 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con una solución mixta de  
 cloroformo/metanol (4:1). La capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado  
 acuoso y agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo  
 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol = 92:8) para obtener  
 el compuesto del título (30 mg, rendimiento: 88 %) como un sólido blanco.

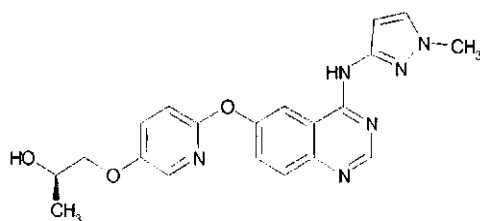
25 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (3H, d, J=6,3 Hz), 3,49-3,53 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,49-4,50 (1H, m), 4,91 (1H, t, J=5,9 Hz),  
 6,78 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,61-7,64 (2H, m), 7,79 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,86-7,88 (2H, m), 8,34 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,56 (1H,  
 s), 10,29 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 427 [M+H]<sup>+</sup>

30

Ejemplo 56:

35 Preparación de (2R)-1-[[6-[[4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]propan-2-ol

De acuerdo con el Ejemplo 26-1) y 26-2) se obtuvo el compuesto del título (42 mg) como un sólido amorfo amarillo  
 claro.

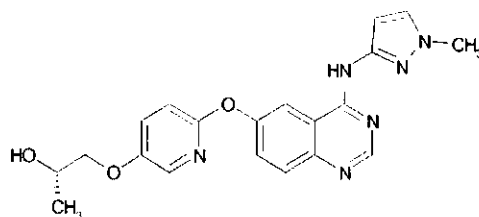
40 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,09 (d, 3H, J=4,0 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,86 (d, 1H, J=4,0  
 Hz), 6,73 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J=12,0 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J=12 Hz),  
 7,85 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,28 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,50 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

ESI-EM (m/e): 393 [M+H]<sup>+</sup>

45

Ejemplo 57:

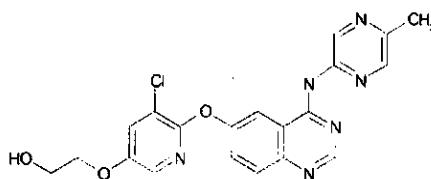
5 Preparación de (2S)-1-[[6-[[4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]propan-2-ol

Usando una solución de 6-[[4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-ol obtenido en el ejemplo 6-3) y (2R)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propyl methanesulfonate y del mismo modo que en el Ejemplo 26-1) y 26-2) el compuesto del título (42 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

10 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,09 (d, 3H, J=4,0 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,86 (d, 1H, J=4,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J=12,0 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J=12 Hz), 7,85 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,28 (d, 1H, J=4,0 Hz), 8,50 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

15 ESI-EM (m/e): 393 [M+H]<sup>+</sup>

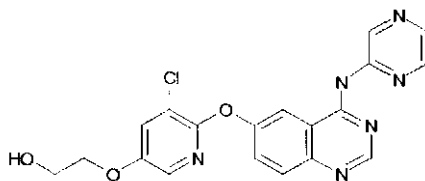
Ejemplo 58:

20 Preparación de 2-[[5-cloro-6-[[4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]etanol

25 Usando la [[5-cloro-6-[[4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]acetaldehído obtenido en el Ejemplo 32 y del mismo modo que en el Ejemplo 49 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (10 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

30 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,48-2,50 (m, 3H), 3,70 (q, 2H, J=4,9 Hz), 4,08 (t, 2H, J=4,9 Hz), 4,93 (t, 1H, J=4,9 Hz), 7,72 (dd, 1H, J=2,4, 8,8 Hz), 7,87-7,90 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,43 (d, 1H, J=1,5 Hz), 10,45 (s, 1H)  
 ESI-EM (m/e): 425 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 59:

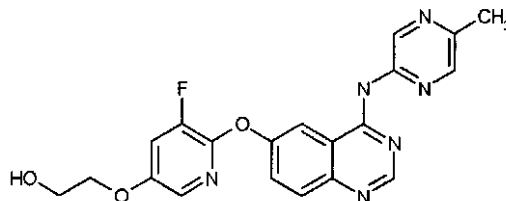
35 Preparación de 2-[[5-cloro-6-[[4-(pirazin-2-ilamino)quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]etanol

40 Usando el [[5-cloro-6-[[4-(pirazin-2-ilamino)quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]acetaldehído obtenido en el Ejemplo 44 y del mismo modo que en el Ejemplo 49 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (5 mg) se obtuvo como un sólido amarillo.

45 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,70 (q, 2H, J=5,0 Hz), 4,08 (t, 2H, J=5,0 Hz), 4,93 (t, 1H, J=5,0 Hz), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,40-8,47 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,58-9,60 (m, 1H), 10,54-10,59 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 411 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 60:



5

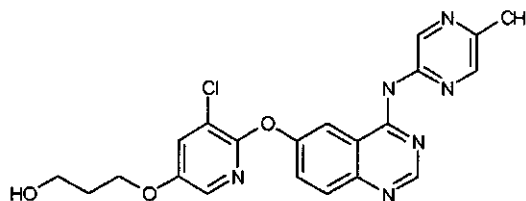
Preparación de 2-[[5-fluoro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]etanol

10 Usando el [[5-fluoro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]acetaldehído obtenido en el Ejemplo 33 y del mismo modo que en el Ejemplo 49 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (10 mg) se obtuvo como un sólido blanco.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,48-2,50 (m, 3H), 3,72 (q, 2H, J=5,0 Hz), 4,08 (t, 2H, J=4,6 Hz), 4,93 (t, 1H, J=5,4 Hz), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,89 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,43 (d, 1H, J=1,5 Hz), 10,45 (s, 1H)  
ESI-EM (m/e): 409 [M+H]<sup>+</sup>

20 Ejemplo 61:



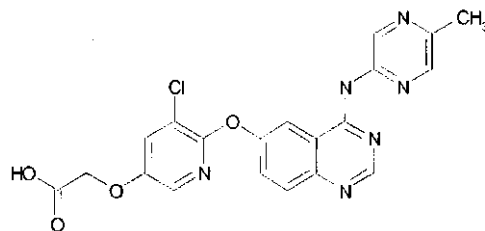
25 Preparación de 3-[[5-cloro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]propan-1-ol

Del mismo modo que en el Ejemplo 43-1) y 43-2) se obtuvo el compuesto del título (830 mg) como un sólido amarillo claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,84-1,90 (2H, m), 2,49-2,51 (3H, m), 3,55 (2H, q, J=5,9 Hz), 4,13 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,58 (1H, t, J=5,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2,4, 9,3 Hz), 7,87-7,91 (3H, m), 8,36 (1H, brs), 8,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,69 (1H, s), 9,44 (1H, d, J=1,5 Hz), 10,45 (1H, s).  
ESI-EM (m/e): 439 [M+H]<sup>+</sup>

35 Ejemplo 62:



40 Preparación de Ácido [[5-cloro-6-({4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]acético

A una solución mixta en agua (0,3 ml)/2-metil-2-propanol (1,2 ml) de [[5-cloro-6-({4-[(2-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]acetaldehído (50 mg, 0,11 mmol) obtenido en el Ejemplo 32 y dihidrogenofosfato sódico (13 mg, 0,11 mmol) se añadió clorito sódico (30 mg, 0,33 mmol)

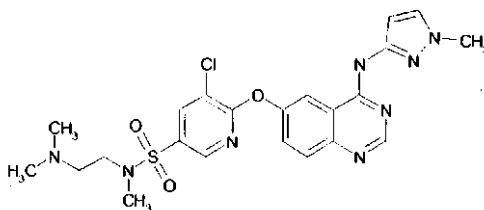
borohidruro sódico (30 mg, 0,33 mmol) y la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título (37 mg, rendimiento: 77 %) como un sólido amarillento.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,49-2,51 (3H, m), 4,81 (2H, s), 7,74 (1H, dd,  $J=2,4$ , 8,8 Hz), 7,89-7,91 (3H, m), 8,36 (1H, brs), 8,47 (1H, d,  $J=2,4$  Hz), 8,70 (1H, s), 9,45 (1H, brs), 10,48 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 439  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 63:



#### Preparación de 5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-sulfonamida

A una solución en N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-ol (50 mg, 0,21 mmol) se añadió 5,6-Dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida (104 mg, 0,33 mmol) y terc-butóxido de potasio (58 mg, 0,52 mmol) y se agitó a 100 °C durante 2,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua salina y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo :cloroformo= 2:5:1 a 2:5:2), para obtener el compuesto del título (65 mg, rendimiento: 61 %) como un sólido naranja claro amorfo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,15 (6H, s), 2,58 (2H, t,  $J=5,6$  Hz), 3,79 (3H, s), 4,11 (2H, t,  $J=5,6$  Hz), 6,77 (1H, d,  $J=2,0$  Hz), 7,41 (1H, d,  $J=2,4$  Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 7,84 (1H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,08 (1H, d,  $J=2,9$  Hz), 8,13 (1H, d,  $J=2,4$  Hz), 8,56 (1H, s), 10,33 (1H, s).

ESI-EM (m/e): 517  $[\text{M}+\text{H}]^+$

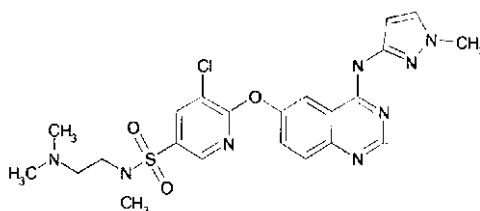
#### Preparación de 5,6-dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida

1) Con enfriamiento con hielo, a una solución en ácido clorhídrico (15 ml) de 5,6-dicloropiridin-3-amina (2,0 g, 12,3 mmol) se añadió una solución acuosa (2,5 ml) de nitrito sódico (1,1 g, 16,0 mmol), se agitó durante 30 minutos y se filtró la solución de la reacción. Se añadió el filtrado a una solución mixta de ácido clorhídrico (35 ml)/agua (8 ml) de sulfato sódico (3,87 g, 30,7 mmol) y sulfato de cobre (0,29 g, 1,84 mmol) junto con una solución acuosa (8 ml) de sulfato sódico (3,87 g, 30,7 mmol), con enfriamiento con hielo, y se agitó durante 30 minutos. La solución de la reacción se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo (2,41 g, rendimiento: 80 %) como un aceite marrón.

2) Con enfriamiento con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo (500 mg, 2,03 mmol) obtenido en la reacción anterior se añadió trietilamina (0,57 ml, 4,06 mmol) y N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina (0,30 ml, 2,23 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo = 5:1 a 3:1), para obtener 5,6-dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida (460 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido rojo.



## Ejemplo 64



5 Preparación de  
5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-  
-3-sulfonamida

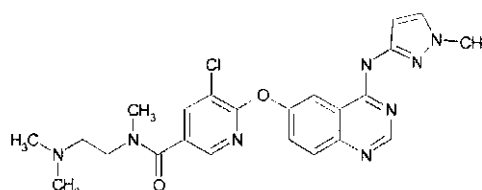
10 A una solución en N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (50 mg, 0,21 mmol) se añadió 5,6-Dicloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida (122 mg, 0,37 mmol) y terc-butóxido de potasio (58 mg, 0,52 mmol) y se agitó a 100 °C durante 2,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua salina y se extrajo con cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo:cloroformo y cloroformo:metanol= 2:4:1 to 100:2), para obtener el compuesto del título (75 mg, rendimiento: 68 %) como un sólido amorfo naranja claro.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,58-1,65 (2H, m), 2,10 (6H, s), 2,19 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,75 (3H, s), 3,05 (2H, t, J=7,1 Hz), 3 (3H, s), 6,82 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J=2,4, 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,48 (2 brs), 8,59 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,62 (1H, s), 10,34 (1H, s).  
 ESI-EM (m/e): 531 [M+H]<sup>+</sup>

25 Preparación de 5,6-dicloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida

Con enfriamiento con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo (500 mg, 2 mmol) se añadió trietilamina (0,57 ml, 4,06 mmol) y N,N,N'-trimetilpropano-1,3-diamina (0,34 ml, 2,23 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo = 6:1 a 4:1), para obtener 5,6-dicloro-N-[3-(dimetilamino)etil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida (454 mg, rendimiento: 69 %) como un sólido rojo.

35 Ejemplo 65:



40 Preparación de  
5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)nicotinamida

45 A una solución en N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (50 mg, 0,21 mmol) se añadió 5,6-Dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida (126 mg, 0,46 mmol) y terc-butóxido de potasio (58 mg, 0,52 mmol) y se agitó a 130 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La solución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió agua salina y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo y cloroformo:metanol= 1:4 a 100:2), para obtener el compuesto del título (25 mg, rendimiento: 25 %) como un sólido amarillo claro.

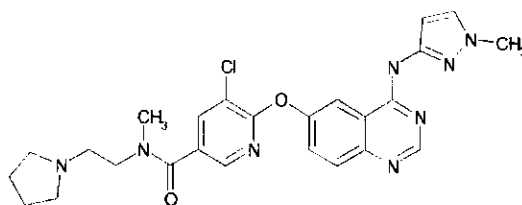
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,02 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,49-2,51 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,31-3,52 (2H, m), 3,80 (3H, s),

6,81 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,4, 8,8 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,15 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,20 (1H, brs), 8,54 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,61 (1H, d, J=5,9 Hz), 10,34 (1H, s).  
ESI-EM (m/e): 481 [M+H]<sup>+</sup>

5 Preparación de 5,6-dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida

A una solución en cloruro de tionilo (10 ml) de ácido 5-cloro-6-hidroxinicotínico (1.0 g, 5,76 mmol) se añadió N,N-dimetilformamida (0,05 ml, 0,65 mmol) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 1 hora. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y con enfriamiento con hielo, a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del residuo obtenido se añadió N,N,N'-trimetiletan-1,2-diamina (2,32 ml, 17,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo = 4:1 a 1:1), para obtener 5,6-dicloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilnicotinamida (1,59 g, rendimiento: 100 %) como aceite incoloro.

Ejemplo 66:



20 Preparación de  
5-cloro-N-metil-6-([4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il]oxi)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida

25 Usando 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol, 5,6-dicloro-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida y del mismo modo que en el Ejemplo 65 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (99 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro.

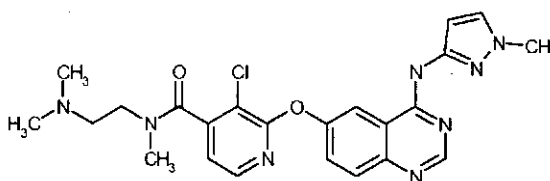
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,62 (4H, brs), 2,27 (2H, brs), 2,49-2,58 (4H, m), 2,98 (3H, s), 3,31-3,54 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,81 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,4, 9,3 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,15 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,60 (1H, s), 10,34 (1H, s).  
ESI-EM (m/e): 507 [M+H]<sup>+</sup>

35 Preparación de 5,6-dicloro-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida

35 A ácido 5,6-dicloronicotínico (600 mg, 3,13 mmol) se añadió cloruro de tionilo (6 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 30 minutos. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y con enfriamiento con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del residuo obtenido se añadió trietilamina (1,31 ml, 9,38 mmol) y N-metil-2-pirrolidin-1-iletanamina (481 mg, 3,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. A la solución de reacción se añadió agua salina y cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo = 4:1 a 1:1), para obtener 5,6-dicloro-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)nicotinamida (967 mg) como un aceite naranja.

45 Ejemplo 67:



Preparación de3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)isonicotinamida

5 A una solución en N,N-diacetilacetamida (1 ml) de 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol (650 mg, 0,25 mmol) se añadió 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluoro-N-metilisonicotinamida (116 mg, 0,45 mmol) y terc-butóxido de potasio (70 mg, 0,62 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo y cloroformo:metanol=

10 1:4 a 100:2), para obtener el compuesto del título (101 mg, rendimiento: 84 %) como un sólido amarillo claro amorfo.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,04-2,23 (6H, m), 2,33-2,51 (2H, m), 2,89-3,06 (3H, m), 3,19-3,63 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,81 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,66 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,72-7,76 (1H, m), 7,83-7,86 (1H, m), 8,13-8,15 (1H, m), 8,53-8,55 (1H, m), 8,60 (1H, brs), 10,34 (1H, d, J=3,4 Hz).  
ESI-EM (m/e): 481 [M+H]<sup>+</sup>

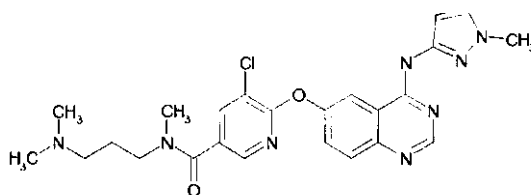
Preparación de 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluoro-N-metilisonicotinamida

20 A una solución en cloroformo (15 ml) de 3-cloro-2-fluoroisonicotínico (1,0 g, 5,70 mmol) se añadió N,N,N'-trimetiletan-1,2-diamina (0,92 ml, 6,84 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,05 g, 6,84 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (1,31 g, 6,84 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua salina saturada y se extrajo con cloroformo/metanol (9:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo = 4:1 a 1:1), para obtener 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluoro-N-metilisonicotinamida(1,27 g, rendimiento: 85 %) como aceite incoloro.

25

Ejemplo 68:

30

Preparación

de

5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)nicotinamida

35

Usando 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol, 5,6-dicloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilnicotinamida y del mismo modo que en el Ejemplo 65 o de acuerdo con un método similar al mismo o de acuerdo con una combinación de los mismos con un método habitual, el compuesto del título (58 mg) se obtuvo como un sólido amorfo amarillo.

40

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

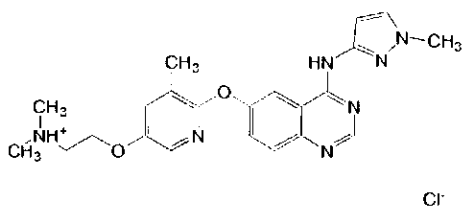
45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,64-1,70 (2H, m), 2,04-2,10 (6H, m), 2,37-2,53 (2H, m), 2,96-2,98 (3H, m), 3,30-3,43 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,81 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,73 (1H, d, J=11,2 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J=15,1 Hz), 8,23 (1H, s), 8,54 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,60 (1H, s), 10,34 (1H, s).  
ESI-EM (m/e): 495 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación de 5,6-dicloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilnicotinamida

50 A ácido 5,6-dicloronicotínico (2,0 g, 10,4 mmol) se añadió cloruro de tionilo (15 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 30 minutos. La solución de la reacción se concentró a presión reducida y con enfriamiento con hielo, a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) del residuo obtenido se añadió trietilamina (4,36 ml, 31,3 mmol) y N,N'-trimetilpropan-1,3-diamina (2,39 ml, 15,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. A la solución de reacción se añadió agua salina saturada y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de tipo amina (Biotage NH, hexano:acetato de etilo = 4:1 a 1:1), para obtener 5,6-dicloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilnicotinamida(3,21 mg) como un aceite naranja.

55

## Ejemplo 69



5 Preparación de  
N,N-dimetil-2-([5-metil-6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi)etanamina clorhidrato

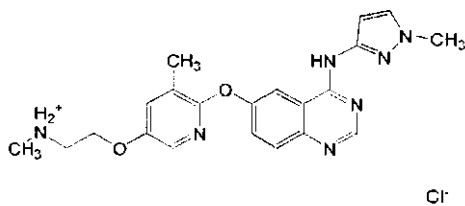
El compuesto del título (138 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina y una solución 2M dimetilamina-tetrahidrofurano.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
 2,34(3H,s),2,81(6H,s),3,48(2H,t,J=4,9Hz),3,79(3H,s),4,40(2H,t,J=5,1Hz),6,78(1H,s),7,54-7,66(3H,m),7,74-7,81(2  
 H,m),8,31(1H,s),8,55(1H,s),10,30(1H,br s).  
 ESI-EM(m/e):420[M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 70

20



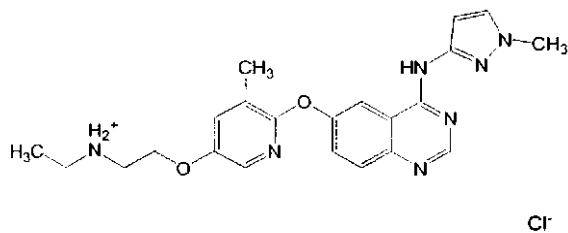
25 Preparación de  
N-metil-2-([5-metil-6-((4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi)etanamina clorhidrato

El compuesto del título (95 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina y una solución 2M metilamina-tetrahidrofurano.

30 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
 2,34(3H,s),2,60(3H,s),3,29-3,33(2H,m),3,81(3H,s),4,30(2H,t,J=5,0Hz),6,77(1H,s),7,55(1H,dd,J=2,9,0,7Hz),7,64-  
 7,69(2H,m),7,76(1H,d,J=2,4Hz),7,84(1H,d,J=9,0Hz),8,37(1H,s),8,67(1H,s),9,10(2H,s),10,79(1  
 H, br s).  
 35 ESI-EM(m/e):406[M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 71

40



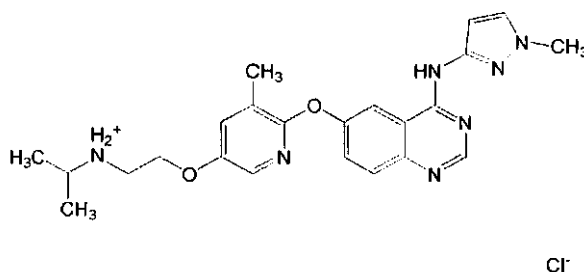
Preparación de N-etil-2-[[5-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato

5 El compuesto del título (117 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina y una solución 2M etilamina-tetrahidrofurano.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :  
 1,22(3H,t,J=7,2Hz),2,35(3H,s),2,98-3,05(2H,m),3,30-3,34(2H,m),3,80(3H,s),4,30(2H,t,J=5,0Hz),6,77(1H,s),7,55(1H,dd,J=3,0,0,6Hz),7,61(1H,dd,J=8,8,2,2Hz),7,66(1H,d,J=2,2Hz),7,76(1H,d,J=2,7Hz),7,80(1H,d,J=9,0Hz),8,34(1H,s),8,60(1H,s),9,04(2H,s),10,52(1H,br s).  
 ESI-EM(m/e):420[M+H]<sup>+</sup>

15 Ejemplo 72



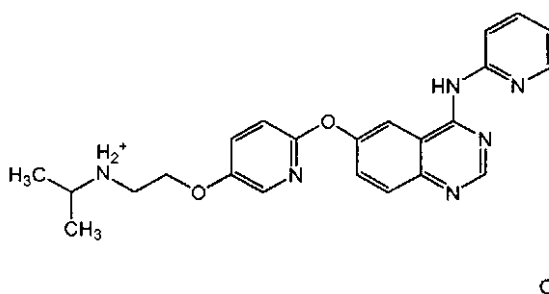
20 Preparación de N-(2-[[5-metil-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato

25 El compuesto del título (130 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina e isopropilamina.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

30 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  
 1,27(6H,d,J=6,4Hz),2,35(3H,s),2,98-3,06(1H,m),3,58-3,66(2H,m),3,80(3H,s),4,29-4,37(2H,m),6,76(1H,s),7,56-7,67(3H,m),7,76-7,82(2H,m),8,34(1H,s),8,61(1H,s),9,11(2H,s),10,58(1H,br s). ESI-EM(m/e):434[M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 73



35 Preparación de N-{2-[[6-({4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il]oxi]etil}propan-2-amina clorhidrato

40 El compuesto del título (16 mg) se obtuvo como un sólido blanco mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina e isopropilamina.

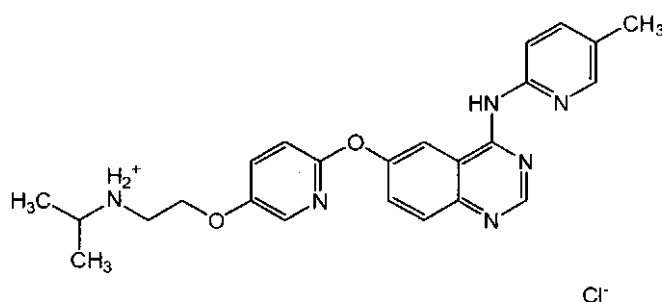
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

45 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$   
 1,27(6H,d,J=6,6Hz),3,30-3,41(3H,m),4,35(2H,t,J=5,1Hz),7,14-7,19(2H,m),7,63-7,68(2H,m),7,84-7,88(2H,m),7,96(1H,d,J=2,7Hz),8,28(0,5H,brs),8,40(1H,dd,J=4,7,1,2Hz),8,47(1H,s),8,66(1H,s),9,15(1,5H,brs).

ESI-EM(m/e):417[M+H]<sup>+</sup>Preparación de 4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-ol

5 A una solución de piridin-2-amina (101 mg, 1,08 mmol) y 4-cloroquinazolin-6-ilacetato (200 mg, 0,90 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (82,0 mg, 0,090 mmol), (±)BINAP (112,0 mg, 0,180 mmol) y carbonato de cesio (585 mg, 1,80 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 2 horas. El líquido de la reacción se filtró, seguido de concentración al vacío del filtrado. E residuo se suspendió en agua y después se extrajo con cloroformo, a continuación las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua amónica (1 ml) y metanol (4 ml) y la solución se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en éter y el precipitado se obtuvo mediante filtración, se lavó con éter y después se secó, para dar 4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-2-ol (138 mg, rendimiento: 64 %) como un sólido marrón.

15 Ejemplo 74

Preparación de N-(2-([6-({4-((5-metilpiridin-2-il)amino)quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il)oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato

20 El compuesto del título (12 mg) se obtuvo como un sólido blanco mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((5-metilpiridin-2-ilamino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoropiridina e isopropilamina.

25 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

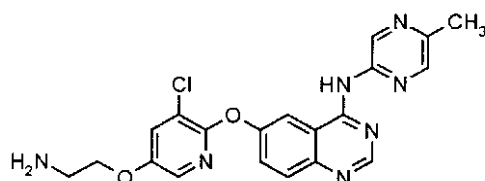
1,28(6H,d,J=6,6Hz),2,34(3H,s),3,30-3,44(3H,m),4,36(2H,t,J=4,9Hz),7,22(1H,d,J=8,6Hz),7,67(1H,dd,J=9,0,3,1Hz),7,79-8,08(5H,m),8,32(1H,s),8,55(0,5H,brs),8,81(1H,s),9,19(1,5H,brs).

30 ESI-EM(m/e):431[M+H]<sup>+</sup>

Preparación de 4-(5-metilpiperidin-2-il)amino]quinazolin-6-ol

35 Usando 5-metilpiridin-2-amina (97 mg, 0,90 mmol) y 4-cloroquinazolin-6-ilacetato (200 mg, 0,90 mmol), 4-[(5-metilpiridin-2-il)amino]quinazolin-6-ol (163 mg, rendimiento: 69 %) se obtuvo como un sólido marrón mediante el método del Ejemplo 73.

Ejemplo 75



40

Preparación de 6-([5-(2-aminoetoxi)-3-cloropiridin-2-il]oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina

45 1) Usando 4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-ol y 3-cloro-5-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi]-2-fluoro-piridina, se obtuvo 5-cloro-6-([4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-ol (194 mg) como un sólido marrón mediante los métodos del Ejemplo 6-2) y el Ejemplo 6-3), métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con los métodos habituales.

2) A una solución de un compuesto alcohol (50 mg, 0,13 mmol) obtenido en la reacción anterior, en tetrahidrofurano

(2 ml) se añadió 2-(hidroxietil)carbamato de terc-butilo (42 mg, 0,26 mmol), trifenilfosfina (69 mg, 0,26 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,042 ml, 0,26 mmol) y el líquido de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El líquido de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo:metanol= 90:10) para obtener

2[[5-cloro-6-((4-((5-metilpirazin-2-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)carbamato de terc-butilo (67 mg, rendimiento: 97 %) como una sustancia oleosa amarillo claro.

3) A una solución del compuesto carbamato (67 mg, 0,13 mmol) obtenida en la reacción anterior, en cloroformo (1 ml), se añadió trifluoroacetato (0,5 ml) y el líquido de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al líquido de reacción se añadió una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con cloroformo-metanol (5:1). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en capa fina basada en amina (cloroformo:metanol= 97:3), para dar el compuesto de título (24 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

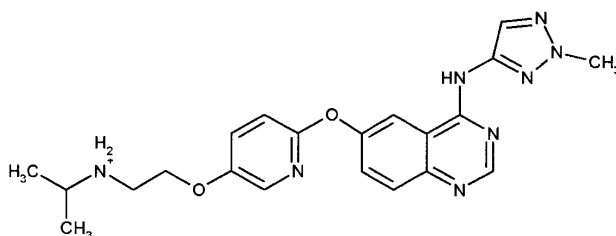
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>) δ:

2,48(3H,s),2,86(2H,t,J=5,6Hz),4,00(2H,t,J=5,6Hz),7,70(1H,dd,J=9,0,2,7Hz),7,84-7,91(3H,m),8,31-8,40(2H,m),8,64(1H,s),9,35(1H,br s).

ESI-EM(m/e):424[M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 76



Preparación de N-(2-((6-((4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi)etil)propan-2-amina)clorhidrato

El compuesto del título (12 mg) se obtuvo como un sólido blanco mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina e isopropilamina.

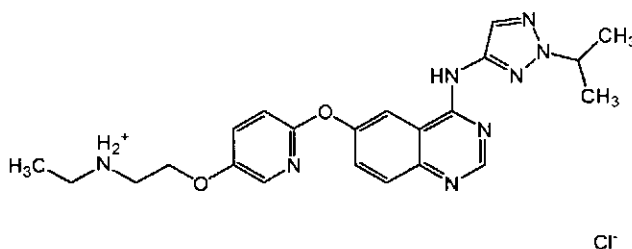
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,16(3H,s),1,18(3H,s),2,91-2,98(1H,m),3,05(2H,t,J=5,3Hz),4,17(3H,s),4,19(2H,t,J=5,3Hz),7,13(1H,d,J=8,9Hz),7,60-7,62(1H,m),7,67(1H,d,J=8,9Hz),7,88(1H,d,J=10,2Hz),7,95(1H,d,J=3,1Hz),8,12(1H,s),8,27(1H,brs),8,66(1H,brs), ESI-EM(m/e):421[M+H]<sup>+</sup>

Preparación de 4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-ol

A 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina clorhidrato (1,5 g, 11,2 mmol) y 4-cloroquinazolin-6-ilacetato (2,48 g, 11,2 mmol) se añadió fenol (3,15 g, 33,4 mmol), seguido de agitación de la mezcla a 130 °C durante 30 minutos. El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió metanol (0,5 ml) y agua amónica (1 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se obtuvo mediante filtración, se lavó con metanol-agua (1:1) y después se secó a presión reducida, para dar 4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-ol (2,10 g, rendimiento: 78 %) como un sólido gris.

Ejemplo 77



Cl<sup>-</sup>

Preparación de N-etil-2-((6-((4-([2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)etanamina clorhidrato

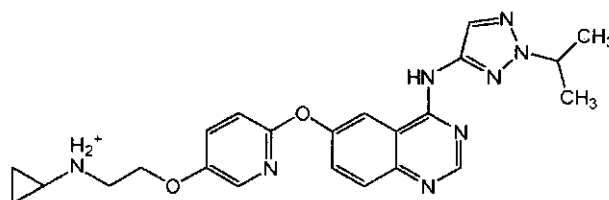
5 El compuesto del título (34 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-([2-(propan-2-il)-2H-1,2,4-triazol-4-il]amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina y una solución 2M etilamina-tetrahidrofurano.

10 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN <sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,42(3H,t,J=7,2Hz),1,61(6H,d,J=6,6Hz),3,23(2H,q,J=7,3Hz),3,53(2H,t,J=5,0Hz),4,40(2H,t,J=5,0Hz),4,80-4,87(1H,m),7,20(1H,d,J=9,0Hz),7,70(1H,dd,J=9,0,3,1Hz),7,75(1H,dd,J=9,0,2,3Hz),7,92(1H,d,J=9,0Hz),8,01(1H,d,J=3,1Hz),8,25(1H,d,J=2,3Hz),8,31 (1H,brs),8,77(1H,brs).  
 ESI-EM(m/e):435[M+H]<sup>+</sup>

15 Preparación de 4-([2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino)quinazolin-6-ol

Usando 2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-amina (1,15 g, 9,12 mmol) y 4-cloroquinazolin-6-ilacetato (2,0 g, 8,98 mmol), 4-([2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino)quinazolin-6-ol (0,98 g, rendimiento: 41 %) se obtuvo como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 76.

## Ejemplo 78

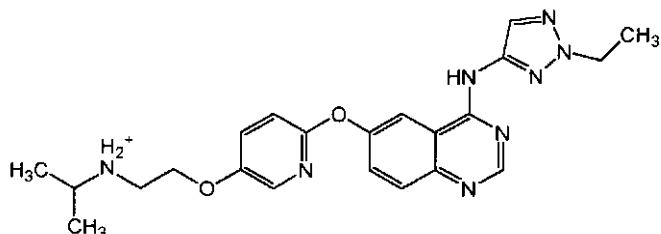
Cl<sup>-</sup>

25 Preparación de N-([2-((6-([2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)etil]ciclopropanamina clorhidrato

30 El compuesto del título (73 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-([2-(propan-2-il)-2H-1,2,4-triazol-4-il]amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina y ciclopropilamina.

35 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:  
 RMN <sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,48-0,52(1H,m),0,72-0,76(1H,m),0,98-1,02(1H,m),1,61(6H,d,J=6,6Hz),2,64-2,69(1H,m),2,89-2,94(1H,m),3,65(2H,t,J=5,0Hz),4,43(2H,t,J=5,0Hz),4,80-4,87(1H,m),7,20(1H,d,J=9,0Hz),7,70(1H,dd,J=9,0,3,1Hz),7,75(1H,dd,J=9,0,2,7Hz),7,91(1H,d,J=9,0Hz),8,01(1H,d,J=2,7Hz),8,25(1H,d,J=2,3Hz),8,31(1H,s),8,77(1H,s).  
 ESI-EM(m/e):447[M+H]<sup>+</sup>

40 Ejemplo 79

Cl<sup>-</sup>

45



Preparación de N-(2-([6-([4-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il]oxi)etil)propan-2-amina clorhidrato

5 El compuesto del título (124 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina e isopropilamina.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

10 RMN <sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45(6H,d,J=6,6Hz),1,55-1,59(3H,m),3,53-3,60(1H,m),3,54(2,0H,t,J=5,1Hz),4,39-4,49(4H,m),7,18(1H,dd,J=9,1,3,9Hz),7,67-7,72(2H,m),7,88(1H,t,J=9,1Hz),8,00(1H,d,J=2,7Hz),8,17-8,20(1H,m),8,27(1H,d,J=6,6Hz),8,70(1H,d,J=7,8Hz). ESI-EM (m/e):435[M+H]<sup>+</sup>

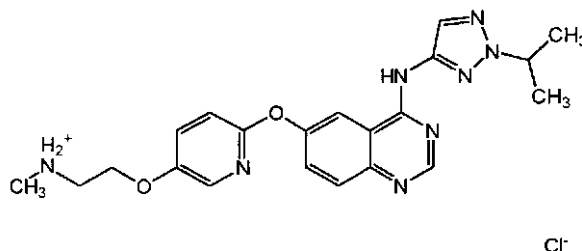
Preparación de 4-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinoxalin-6-ol

15 1) A una solución de 4-nitro-2H-1,2,3-triazol (2,02 g, 17,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió hidruro sódico (1,06 g, 26,6 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió yoduro de etilo (4,15 g, 26,6 mmol), seguido de agitación de la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo después con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución salina saturada, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo= 5:1 a 1:4), para dar 2-etil-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (1,35 g, rendimiento: 53 %) como una sustancia oleosa amarillo claro.

20 2) A una solución del intermedio nitro (1,35 g, 9,46 mmol) obtenida en la reacción anterior, en metanol (30 ml), se añadió carbono sobre paladio (500 mg, 50 % húmedo, 4,70 mmol), seguido de agitación durante la noche de la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y con una presión de una atmósfera. La solución de reacción se filtró a través de Celite para eliminar el paladio sobre carbono y el disolvente se concentró a presión reducida, para dar 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (979 mg, rendimiento: 92 %) como una sustancia oleosa roja.

30 3) Usando 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (979 mg, 8,73 mmol) obtenida en la reacción anterior y 4-cloroquinazolin-6-ilacetato (1,94 g, 8,73 mmol), 4-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-ol (1,52 g, rendimiento: 68 %) se obtuvo como un sólido gris mediante el método del Ejemplo 76.

## Ejemplo 80



35 Preparación de N-metil-2-([6-([4-([2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il]oxi)etanamina clorhidrato

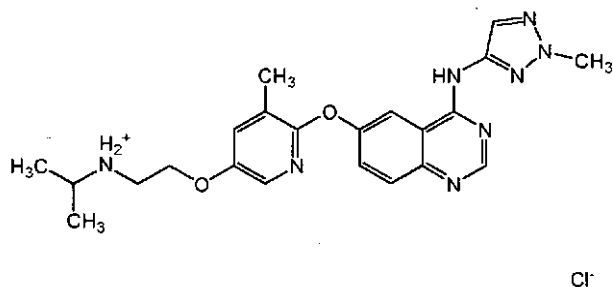
40 El compuesto del título (32 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-[(2-(propan-2-il)-2H-1,2,4-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina y una solución 2M metilamina-tetrahidrofurano.

45 Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

RMN <sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,60(6H,d,J=7,0Hz),2,86(3H,s),3,53(2H,t,J=4,9Hz),4,40(2H,t,J=4,9Hz),4,79-4,86(1H,m),7,19(1H,d,J=9,0Hz),7,68-7,73(2H,m),7,90(1H,d,J=9,0Hz),8,00(1H,d,J=3,1Hz),8,22(1H,d,J=2,7Hz),8,30(1H,brs),8,73(1H, brs). ESI-EM(m/e):421[M+H]<sup>+</sup>

50

## Ejemplo 81



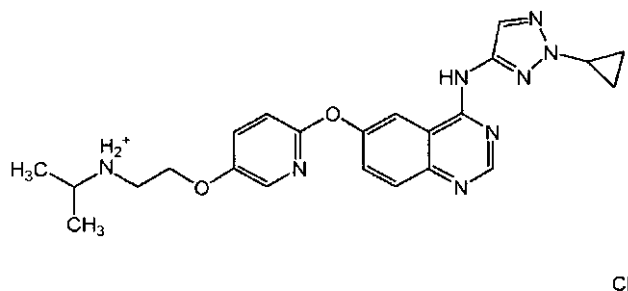
5 Preparación de N-(2-((5-metil-6-((4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)etil)propan-2-amina clorhidrato

10 El compuesto del título (71 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina e isopropilamina.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

15 RMN <sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45(6H,d,J=6,6Hz),2,44(3H,s),3,52-3,58(1H,m),3,53(2H,t,J=4,9Hz),4,19(3H,s),4,40(2H,t,J=4,9 Hz),7,59(1H,d,J=2,7Hz),7,77(1H,dd,J=9,0,2,3Hz),7,82(1H,d,J=2,7Hz),7,92(1H,dd,J=9,2,2,3Hz),8,20(1H,s),8,29(1H,s),8,78(1H,s). ESI-EM(m/e):435[M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 82



20 Preparación de N-(2-((6-((2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)etil)propan-2-amina clorhidrato

25 El compuesto del título (51 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina e isopropilamina.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

30 RMN<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,11-1,17(2H,m),1,30-1,35(2H,m),1,45(6H,d,J=6,6Hz),3,51-3,58(3H,m),4,02-4,08(1H,m),4,40(2H, t,J=4,9Hz),7,19(1H,d,J=9,0Hz),7,68-7,74(2H,m),7,90(1H,d,J=8,2Hz),8,00(1H,d,J=3,1Hz),8,21(1H,t,J=2,0Hz),8,28(1H, s),8,73(1H,s). ESI-EM(m/e):447[M+H]<sup>+</sup>

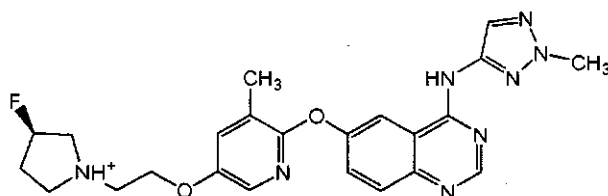
35 Preparación de 4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinozalin-6-ol

40 1) A una solución de 4-nitro-2H-1,2,3-triazol (1,0 g, 8,77 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,51 g, 15,5 mmol), acetato de cobre (II) (1,59, 8,77 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (3,21, 26,3 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ida sódica (14,6 ml, solución de tolueno 0,6M) en atmósfera de oxígeno y la mezcla se agitó a 95°C durante 2 días. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Biotage NH, hexano:acetato de etilo= 5:1 a 3:1), para dar 2-ciclopropil-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (249 mg, rendimiento: 18 %) como una sustancia oleosa amarilla.

2) A una solución del intermedio nitro (249 mg, 1,62 mmol) obtenida en la reacción anterior, en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió metanol (1,5 ml), agua (0,75 ml), solución de cloruro amónico saturado (0,75 ml) y polvo de hierro (451 mg, 8,08 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 90 minutos. El líquido de reacción se enfrió y después filtró, el residuo se lavó con metanol y el filtrado se concentró después a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado, después se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al producto resultante se añadió ácido clorhídrico 1N (1,62 ml, 1,62 mmol) y metanol (5 ml) y la mezcla se concentró a a presión reducida, para dar de nuevo 2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-amina clorhidrato (160 mg, rendimiento: 62 %) como un sólido marrón.

3) Usando 2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-amina clorhidrato (160 mg, 1,00 mmol) obtenida en la reacción anterior y 4-cloroquinazolin-6-ilacetato (230 mg, 1,03 mmol), 4-[(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-ol (149 mg, rendimiento: 54 %) se obtuvo como un sólido marrón claro mediante el método del Ejemplo 76.

### Ejemplo 83

Cl<sup>-</sup>

### Preparación de (3R)-3-fluoro-1-(2-((5-metil-6-((4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)etil)pirrolidona clorhidrato

El compuesto del título (42 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro mediante los métodos como en los Ejemplos 32 y 34, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-ol, 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina y 3(R)-3-fluoropirrolidina.

Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación:

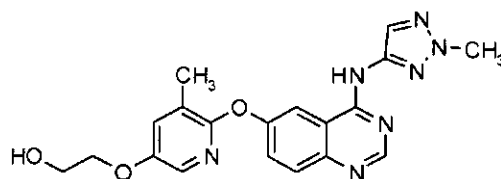
RMN <sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD) δ:

2,44(3H,s),2,44-2,60(2H,m),3,67-3,99(6H,m),4,19(3H,s),4,48(2H,t,J=4,9Hz),5,53(1H,d,J=53,2Hz),7,62(1H,d,J=2,7Hz),7,78(1H,d

d,J=9,0,2,3Hz),7,83(1H,d,J=2,7Hz),7,92(1H,d,J=9,0Hz),8,21(1H,s),8,30(1H,s),8,80(1H,s).

ESI-EM (m/e):465[M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 84



### Preparación de 2-((5-metil-6-((4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il)oxi)etanol

El compuesto del título (258 mg) se obtuvo como un sólido blanco mediante los métodos como en los Ejemplos 1 y 49, métodos equivalentes a estos o combinaciones de estos con métodos habituales, usando 4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-6-ol y 5-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluoro-3-metilpiridina.

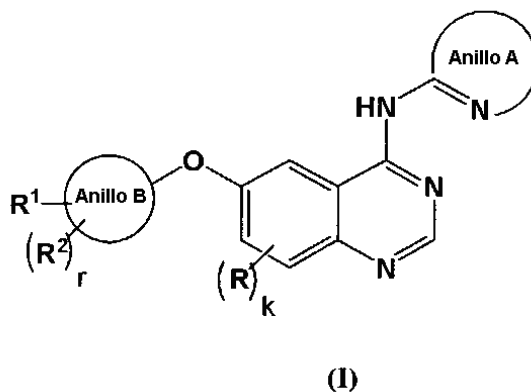
Los datos analíticos del compuesto del título son como se muestran a continuación: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2,32(3H,s),3,70(2H,t,J=5,0Hz),4,02(2H,t,J=5,0Hz),4,11(3H,s),4,89(1H,t,J=5,0Hz),7,49(1H,d,J=2,4Hz),7,61(1H,d d,J=2,4,9,0Hz),7,70(1H,d,J=2,4Hz),7,82(1H,d,J=9,0Hz),8,23(1H,s),8,28(1H,d,J=2,4Hz),8,64(1H,s),10,68(1H,brs). ESI-EM(m/e):394[M+H]<sup>+</sup>

### Aplicabilidad industrial

Los derivados de heteroariloxiquinazolina de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables de la invención tienen un efecto excelente de activación de la glucoquinasa y son útiles en el campo de los medicamentos para remediar y/o prevenir la diabetes, complicaciones de la diabetes u obesidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5

en la que el anillo A representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiatriazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, oxadiazolil e isoxazolilo, que puede tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene 1-3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> diferentes o idénticos, átomos de halógeno o grupos hidroxilo, o representa un anillo en el que el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y un anillo benceno o piridina están condensados;

10

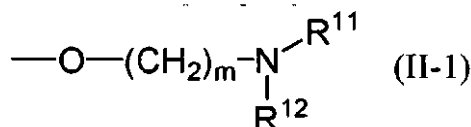
el anillo B representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno;

15

R representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo y alquilo C<sub>1-6</sub>, que tiene 1-3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> diferentes o idénticos, átomos de halógeno o grupos hidroxilo;

k representa un número entero de 0 a 4;

R<sup>1</sup> indica un grupo representado por una fórmula (II-1)



20

en la que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen anillos alifáticos que contienen nitrógeno, de 4 a 7 miembros y que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno idénticos o diferentes, o cualquier átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, junto con R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup>, pueden constituir anillos alifáticos que contienen nitrógeno, de 4 a 7 miembros;

25

cualquier átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

el átomo de nitrógeno al que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están unidos puede formar N-óxido; y

m representa un número entero de 2 a 6,

un grupo representado por una fórmula (II-2)

30



en la que R<sup>13</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo o carbonilo;

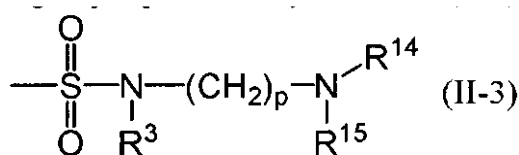
n representa un número entero de 1 a 6;

35

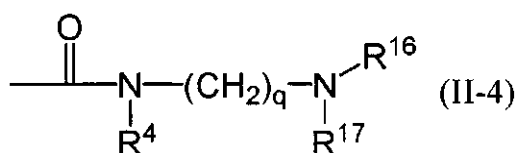
cuando R<sup>13</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub>, el alcoxi C<sub>1-6</sub>, junto con cualquier átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, pueden formar anillos alifáticos de 5 a 7 miembros; y

cualquier átomo de carbono en (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

un grupo representado por una fórmula (II-3)



en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son sinónimos con los R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> anteriores;  
 p representa un número entero de 2 a 6; y  
 5 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo representado por una fórmula (II-4)



- 10 en la que R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son sinónimos con los R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> anteriores;  
 q representa un número entero de 2 a 6; y  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano y carboxilo,  
 15 alcoxicarbonilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene 1-3 grupos  
 alcoxi C<sub>1-6</sub> iguales o diferentes, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos carboxilo, grupos  
 alcoxicarbonilo, grupos N-alquilcarbamoilo, grupos N,N-dialquilcarbamoilo o grupos alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, y el  
 sustituyente que el anillo B puede tener; y  
 r representa un número entero de 0 a 3,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,  
 en el que el anillo B es un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupos piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo,  
 piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo e isoxazolilo,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,  
 en el que el anillo A se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, piridinilo, triazolilo  
 e isoxazolilo, que pueden tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene 1-3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> idénticos o diferentes, átomos de  
 30 halógeno o grupos hidroxilo; y  
 el anillo B se selecciona de los grupos piridinilo y pirimidinilo,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,  
 en el R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-1),  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,  
 en el R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-2),  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,  
 en el R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-3),  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,  
 en el que R<sup>1</sup> es un grupo representado por la fórmula (II-4),  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4,  
 en el que uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es un átomo de hidrógeno; y  
 el otro es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4,

en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno de forma independiente grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4,

en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan anillos alifáticos que contienen nitrógeno, de 4 a 7 miembros y formados por R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, (el átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> puede formar N-óxido; y los anillos alifáticos que contienen nitrógeno, de 4 a 7 miembros y pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno iguales o diferentes), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4,

en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan anillos alifáticos que contienen nitrógeno de 4 a 7 miembros formados por R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> (cualquier átomo de carbono en (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es

6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({2-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[3-(dimetilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]pirimidin-5-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]pirimidin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-(2-piperidin-1-il)etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[2-[etil(metil)amino]etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-(dietilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-[2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-[2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-(ciclobutilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-(ciclopentilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({3-cloro-5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-(etilamino)etoxi]-3-fluoropiridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({3-cloro-5-[3-(etilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato  
 6-({3-cloro-5-[3-(isopropilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato  
 6-({3-cloro-5-[3-(metilamino)propoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[azetidín-3-il]oxi)-3-cloropiridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]-3-fluoropiridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[(2S)-2-(metilamino)propil]oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[(2R)-2-(metilamino)propil]oxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[(1-metilazetidín-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-(2-pirrolidin-2-il)etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina,  
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-({5-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]piridin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({3-cloro-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({3-fluoro-5-[2-(pirrolidin-1-iletotoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-metilpiridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina.  
 6-({5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 N-(1-metilpirazin-2-il)-6-({5-[2-(pirrolidin-2-iletotoxi]pirrolidin-2-il}oxi)quinazolin-4-amina,  
 6-({3-fluoro-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({3-fluoro-5-[2-(isopropilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({3-metil-5-[2-(metilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({5-[2-azetidín-1-iletotoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({3-cloro-5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina clorhidrato,  
 6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-pirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-pirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({3-cloro-5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(5-metoxi[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinazolin-4-amina.  
 6-({5-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(3-metil)-1,2,4-riadiazol-5-il)quinazolin-4-amina,  
 6-({5-[2-(etilamino)etoxi]piridin-2-il}oxi)-N-(3-metil)-1,2,4-riadiazol-5-il)quinazolin-4-amina,  
 2-({5-cloro-6-({4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il}oxi)piridin-3-il}oxi)etanol,

- 6-[[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 2-[[6-cloro-5-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
 2-[[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
 3-[[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propan-1-ol.  
 5 2-[[5-fluoro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
 (2R)-2-[[5-cloro-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propan-1-ol,  
 (2R)-1-[[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propan-2-ol,  
 (2S)-1-[[6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propan-2-ol,  
 2-[[5-cloro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
 10 2-[[5-cloro-6-((4-[(pirazin-2-ilamino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
 2-[[5-fluoro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol,  
 3-[[5-cloro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]propan-1-ol,  
 Ácido [[5-cloro-6-((4-[(5-metilpirazin-2-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]acético,  
 5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-sulfonamida,  
 15 5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-sulfonamida,  
 5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)nicotinamida,  
 5-cloro-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotinamida,  
 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)isonicotinamida,  
 20 5-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)nicotinamida,  
 N,N-dimetil-2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-metil-2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-etil-2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-(2-[[5-metil-6-((4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 25 N-[2-[[6-((4-[(piridin-2-ilamino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil]propan-2-amina clorhidrato,  
 N-(2-[[6-((4-[(5-metilpiridin-2-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 6-[[5-(2-aminoetoxi)-3-cloropiridin-2-il]oxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)quinazolin-4-amina,  
 N-(2-[[6-((4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 N-etil-2-[[6-((4-[[2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato  
 30 N-[2-[[6-[[4-[[2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il]oxi]piridin-3-il]oxi]etil]ciclopropanamina  
 clorhidrato,  
 N-(2-[[6-((4-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 N-metil-2-[[6-((4-[[2-(propan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]amino]quinazolin-6-il)oxi]piridin-3-il]oxi]etanamina clorhidrato,  
 N-(2-[[5-metil-6-((4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina  
 35 clorhidrato,  
 N-(2-[[6-((4-[(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)propan-2-amina clorhidrato,  
 (3R)-3-fluoro-1-(2-[[5-metil-6-((4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etil)pirrolidona  
 clorhidrato o  
 2-[[5-metil-6-((4-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino]quinazolin-6-il)oxi)piridin-3-il]oxi]etanol  
 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que adicionalmente comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en (a) a (i) descrito a continuación: (a) otros activadores de la glucoquinasa; (b) biguanidas; (c) agonistas de PPAR; (d) insulina; (e) somatostatinas; (f) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa; (g) secretagogos de la insulina; (h) inhibidores de DPP-IV (inhibidores de la dipeptidil peptisasa); y (i) facilitadores de la captación de glucosa.
- 50 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar como agente terapéutico para la diabetes mellitus.