

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 512**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/95** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 07813646 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2069316**

54 Título: **2,4-Diaminoquinazolinás para la atrofia muscular espinal**

30 Prioridad:

**01.08.2006 US 821088 P**

**28.12.2006 US 882355 P**

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

**19.02.2016**

73 Titular/es:

**FAMILIES OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY  
(100.0%)**

**925 BUSSE ROAD  
ELK GROVE VILLAGE IL 60007, US**

72 Inventor/es:

**SINGH, JASBIR y  
GURNEY, MARK E.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el  
folleto original publicado por la Oficina  
Europea de Patentes**

ES 2 560 512 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

2,4-Diaminoquinazolininas para la atrofia muscular espinal

5 Campo de la Invención

La invención se refiere a un género de 2,4-diaminoquinazolininas que son útiles para tratar la atrofia muscular espinal (AME).

10 Antecedentes

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad genética autosómica recesiva, actualmente incurable, causada por una deficiencia de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (SMN, del inglés *survival motor neuron*) de longitud completa. Los síntomas son el resultado de la degeneración progresiva de las neuronas motoras en el asta anterior de la médula espinal dando como resultado debilidad y atrofia de los músculos voluntarios.

La AME de Tipo I (aguda) también se denomina Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. La AME de tipo I es evidente antes del nacimiento o en los primeros meses de vida. Puede existir una reducción de los movimientos fetales en los últimos meses de embarazo. Existe una debilidad general de los músculos respiratorios accesorios e intercostales. El pecho puede parecer cóncavo. Los síntomas incluyen flacidez de las extremidades y el tronco, movimientos débiles de los brazos y las piernas, dificultades de deglución y de alimentación y respiración alterada. Los niños afectados nunca llegan a sentarse o ponerse de pie y por lo general mueren antes de cumplir los 2 años.

La AME de Tipo II (crónica) por lo general se diagnostica a los 15 meses. Los niños pueden tener problemas respiratorios, extremidades flácidas, reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes y espasmos de los músculos del brazo, la pierna o la lengua. Estos niños pueden aprender a sentarse, pero no pueden ponerse de pie o caminar. La esperanza de vida varía. Los problemas de deglución y de alimentación no son característicos, por lo general, del Tipo II, aunque en algunos pacientes puede ser necesaria una sonda de alimentación. Las fasciculaciones de la lengua se encuentran menos a menudo en los niños que padecen el Tipo II, pero es frecuente un temblor fino en los dedos extendidos.

La AME de Tipo III (leve), a menudo denominada Kugelberg-Welander o Atrofia Muscular Espinal Juvenil, por lo general se diagnostica entre los 2 y los 17 años de edad. Los síntomas incluyen una forma de caminar anormal; dificultad para correr, subir escaleras o levantarse de una silla y un ligero temblor de los dedos. El paciente que padece el Tipo III puede ponerse de pie solo y caminar; las fasciculaciones de la lengua rara vez se ven. Los Tipos I, II y III progresan en el tiempo, acompañados del deterioro del estado del paciente.

El Tipo IV (de Aparición en el Adulto) normalmente comienza después de los 35 años. La AME del adulto se caracteriza por una aparición gradual y una progresión muy lenta. Los músculos bulbares raramente están afectados en el Tipo IV. No está claro que la AME de Tipo IV esté etiológicamente relacionada con las formas de Tipo I-III. Existe un segundo tipo de AME Ligada a X de Aparición en el Adulto, conocido como Síndrome de Kennedy o Atrofia Muscular Bulbo-Espinal. Se produce solo en varones y, a diferencia de las otras formas de AME, se asocia a una mutación en el gen que codifica para una parte del receptor de andrógenos. Los músculos faciales y de la lengua están notablemente afectados. El curso de la enfermedad de Aparición en el Adulto es variable, pero en general, tiende a ser lentamente progresiva o no progresiva.

Las AME de Tipo I, II y III están causadas por una mutación en una parte del ADN denominada gen de supervivencia de la neurona motora (SMN1), que normalmente produce una proteína denominada SMN. A causa de su mutación genética, las personas que padecen AME fabrican menos proteína SMN, lo que da como resultado la pérdida de neuronas motoras. Los síntomas de la AME pueden mejorarse mediante el aumento de los niveles de proteína SMN. Normalmente, el gen SMN1 proporciona instrucciones para fabricar una proteína denominada Supervivencia de la Neurona Motora 1. La proteína SMN1 ayuda a montar la maquinaria celular necesaria para procesar pre-ARNm. Más del 90 por ciento de los individuos que padecen atrofia muscular espinal carecen de parte o de la totalidad de ambas copias del gen SMN1. Un pequeño porcentaje de las personas que padecen esta afección carecen de una copia del gen SMN1 y tiene un pequeño tipo de mutación en la copia restante. Se han identificado aproximadamente 30 mutaciones diferentes. La más frecuente de estas mutaciones reemplaza el aminoácido tirosina por cisteína en la posición 272 de la proteína SMN1. Otras mutaciones reemplazan aminoácidos en diferentes posiciones o producen una proteína anormalmente corta. Como resultado de estos genes faltantes o alterados, las células tienen una escasez de proteína SMN1 funcional. Sigue sin estar claro por qué las neuronas motoras son particularmente vulnerables a la escasez de esta proteína. La pérdida de la proteína SMN1 de las neuronas motoras da como resultado la degeneración de estas células nerviosas, ocasionando los signos y síntomas de la atrofia muscular espinal.

En algunos casos de atrofia muscular espinal, en particular en los casos más leves, el gen SMN1 está reemplazado por un gen casi idéntico denominado SMN2. Normalmente, las personas que no tienen atrofia muscular espinal

tienen dos copias del gen SMN2. En algunos individuos afectados, sin embargo, el gen SMN2 reemplaza al gen SMN1 y, como resultado, el número de genes SMN2 aumenta de dos a tres o más (y el número de genes SMN1 disminuye). De forma limitada, los genes SMN2 adicionales pueden ayudar a reemplazar la proteína necesaria para la supervivencia de las neuronas motoras. En general, los síntomas son menos severos y comienzan más tarde en la vida en los individuos afectados con tres o más copias del gen SMN2. El gen SMN2 proporciona instrucciones para la fabricación de una proteína denominada supervivencia de la neurona motora 2. Esta proteína se fabrica en cuatro versiones diferentes, pero solo la isoforma d es de tamaño completo y funcional y parece ser idéntica a la proteína SMN1. Las otras isoformas (a, b, y c) son más pequeñas y pueden no ser completamente funcionales. Parece que solo una pequeña cantidad de la proteína fabricada por el gen SMN2 es de la isoforma d. Entre los individuos que padecen atrofia muscular espinal (que carecen de genes SMN1 funcionales), copias adicionales del gen SMN2 pueden modificar el curso de la enfermedad. De forma limitada, los genes SMN2 adicionales pueden ayudar a reemplazar la proteína necesaria para la supervivencia de las neuronas motoras. La atrofia muscular espinal aún se produce, sin embargo, porque la mayoría de las proteínas producidas por los genes SMN2 son isoformas a, b, y c, que son más pequeñas que la proteína SMN1 y no pueden compensar completamente la pérdida de genes SMN1. Un artículo reciente de Cartegni y Krainer [*Nature Genetics* 30, 377-384 (2002)] sugiere que la base molecular para el fracaso del gen casi idéntico SMN2 para proporcionar protección completa contra la AME proviene del reconocimiento ineficiente de un promotor de corte y empalme exónico por el factor de corte y empalme SF2/ASF. Aun así, la pequeña cantidad de proteína de tamaño completo producida a partir de tres o más copias del gen SMN2 puede retrasar la aparición y producir síntomas menos severos, como se ve en la atrofia muscular espinal, tipos II y m.

Uno de los primeros estudios acerca de la terapia farmacéutica para la atrofia muscular espinal ha demostrado que, en células cultivadas, el ácido valproico aumenta la producción de proteína normal producida por el gen SMN2. Aunque preliminares, estos estudios [Britcha et al., *Human Molecular Genetics*, 12, 2481-2489 (2003); Sumner et al., *Annals of Neurology*, 54, 647-654 (2003)], sugieren que el ácido valproico o los medicamentos relacionados pueden ser capaces de detener o incluso revertir el curso de la AME. El estudio utilizó células cultivadas tomadas de pacientes que padecían AME de tipo I, y demostró un aumento, relacionado con la dosis, de la actividad del gen aumentando la producción de proteína SMN funcional entre un 30 y un 50 por ciento. Desafortunadamente, el tratamiento con ácido valproico puede ocasionar toxicidad hepática, especialmente en niños menores de 2 años de edad, y las dosis seguras del medicamento pueden no ser capaces de aumentar la cantidad de proteína SMN lo suficiente para reducir los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, el ácido valproico pertenece a una clase de fármacos conocidos como inhibidores de desacetilasas de histonas (HDAC), y expertos en la materia creen que otros inhibidores de HDAC pueden ser útiles para el tratamiento de la AME. Por ejemplo, también se ha demostrado que otros dos inhibidores de HDAC, el butirato y el fenilbutirato de sodio, aumentan la expresión de la SMN [Chang et al., *PNAS*, 98, 9808-9813 (2001); Andreassi et al., *European Journal of Human Genetics*, 12, 59-65. El *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) actualmente está realizando estudios para apoyar esta hipótesis.

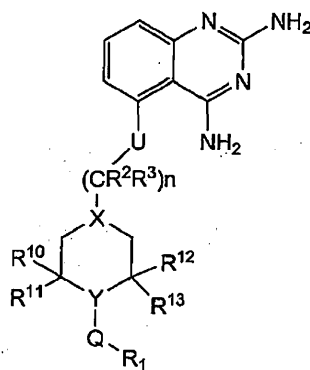
La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO2005/123724 describe ciertos compuestos para el tratamiento de la AME.

Sería útil tener compuestos que promuevan la SMN2 sin los efectos secundarios adversos del ácido valproico. Sería útil además tener compuestos que aumenten la proteína SMN1 total o que alteren el corte y empalme para proporcionar un aumento en la proporción de transcritos de SMN de longitud completa a  $\Delta 7$  en favor de la proteína de longitud completa o que haga ambas cosas.

#### Sumario de la Invención

Se ha descubierto ahora que ciertas 2,4-diaminoquinazolinonas son útiles para el tratamiento de la AME.

En un aspecto, la invención/divulgación se refiere a nuevos compuestos de 2,4-diaminoquinazolinona que tienen la fórmula I:



en la que

U se elige entre O y un enlace;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se eligen independientemente en cada aparición entre H y alquilo inferior;

n = 0, 1, 2 o 3;

X se elige entre N y CH;

Y se elige entre N, CH, C(OH) y N → O;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo inferior, o, tomados juntos, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son =O;

Q se elige entre -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -CH<sub>2</sub>(C=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-, -C(=O)CH<sub>2</sub>S- y un enlace directo, en el que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior; y

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, carbociclo, heterociclilo, fluoroalquilo, alcoxialquilo, carbociclo sustituido y heterociclilo sustituido.

En una realización, X es CH e Y es N cuando U es oxígeno o un enlace, formando una piperidina o piperidinona; en ciertas realizaciones, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son H, formando una piperidina, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H y n es 1; en otras realizaciones, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son =O y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno, formando una piperidinona; en otra realización, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son =O y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son =O, formando una glutarimida.

En ciertas realizaciones, cuando U es O, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H, n = 1 o 2, y X e Y son los dos CH, formando un ciclohexano; en algunas realizaciones, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son H, Q es CH<sub>2</sub> o un enlace, y R<sup>1</sup> es carbociclo, carbociclo sustituido o fluoroalquilo; en ciertas realizaciones, el carbociclo sustituido es fenilo monosustituido o disustituido, y el compuesto puede elegirse entre:

5-[4-(2-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina;  
5-[4-(3-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina;  
5-[4-(2-Fluorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina; y  
5-[4-(4-Clorofenil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina.

En otra realización, cuando U es -O- y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son H, n es 1, entonces Q es un enlace directo o CH<sub>2</sub> y R<sup>1</sup> es carbociclo, carbociclo sustituido o fluoroalquilo, con la condición de que el compuesto no sea 5-[1-(3,4-diclorobencil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolina-2,4-diamina.

En otras realizaciones más, cuando U es oxígeno o un enlace, X e Y son N, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son H; en ciertas realizaciones, U es un enlace y n es cero, Q es CH<sub>2</sub>, C(=O), SO<sub>2</sub> o enlace directo, y R<sup>1</sup> es carbociclo o carbociclo sustituido, y el compuesto se elige entre:

5-(4-Bencil-piperazin-1-il)-quinazolina-2,4-diamina;  
5-(4-Naftalen-1-ilmetil-piperazin-1-il)-quinazolina-2,4-diamina;  
[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-naftalen-1-il-metanona; y  
5-[4-(Naftaleno-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina;

en algunas realizaciones el carbociclo sustituido es fenilo monosustituido o disustituido, y el compuesto se elige entre:

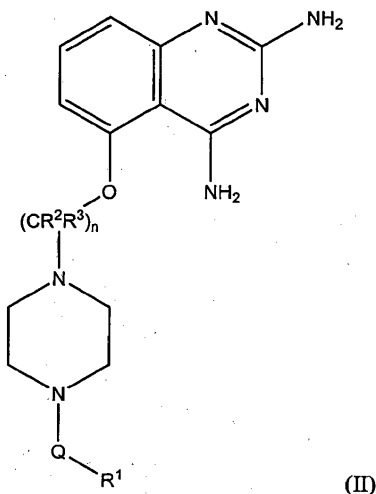
5-[4-(2-Metil-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina;  
5-[4-(2,4-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina;  
[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-p-tolil-metanona;  
5-[4-(Tolueno-3-sulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina; y  
[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona.

En ciertas realizaciones, un compuesto de 2,4-diaminoquinazolina se elige de entre los Ejemplos 1-227; en otras realizaciones, un compuesto de 2,4-diaminoquinazolina se elige entre un compuesto de Fórmula (I), con la condición de que el compuesto no se elija de entre los siguientes compuestos:

5-[1-(3,4-diclorobencil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolina-2,4-diamina;  
5-(Ciclohexilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina;  
5-(1-Ciclohexil-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina;  
5-(1-Ciclohexilpropoxi)-quinazolina-2,4-diamina;  
5-(1-Ciclohexil-butoxi)-quinazolina-2,4-diamina;  
5-(Piperidin-1-il)quinazolina-2,4-diamina;  
5-(Piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina-2,4-diamina;  
Éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico;  
(4-Clorofenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-metanona;  
(2-Clorofenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-metanona;  
(3-Clorofenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-metanona;

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloimetil)piperidin-1-il]-(3-yodofenil)metanona;  
 [4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloimetil)piperidin-1-il]-(4-yodofenil)metanona; y  
 [4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloimetil)piperidin-1-il]-(2-yodofenil)metanona.

5 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de 2,4-diaminoquinazolina de acuerdo con la fórmula:



10 en la que Q se selecciona entre el grupo que consiste en:  $-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{C}(=\text{O})-$ ;  $-\text{SO}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$ ; y un enlace directo;

$\text{R}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en: H; alquilo; alcoxi; carbociclo; heterociclilo, carbociclo sustituido; heterociclilo sustituido; y fluoroalquilo;

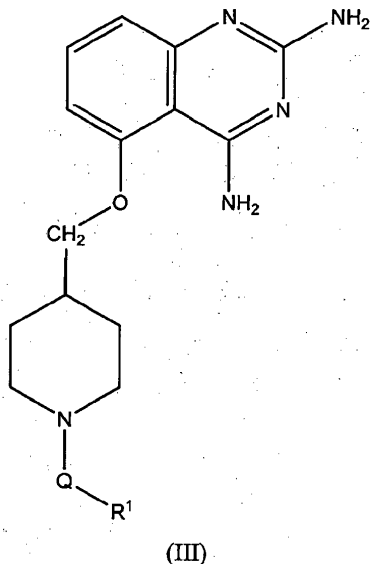
$\text{R}^2$  o  $\text{R}^3$  se eligen independientemente entre H o alquilo inferior; y  $n = 2$  o  $3$ .

15 En una realización de un compuesto de fórmula (II),  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son H cuando  $n$  es 1; en otra realización,  $\text{R}^2$  es H y  $\text{R}^3$  es H o  $\text{CH}_3$  cuando  $n$  es 2; en algunas realizaciones, Q es  $\text{CH}_2$  o  $-\text{C}(=\text{O})-$ , y  $\text{R}^1$  es carbociclo; en algunas realizaciones, el carbociclo es distinto de fenilo o halofenilo.

20 En otra realización de un compuesto de fórmula (II), Q es  $-\text{SO}_2-$  o  $-(=\text{O})-$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son H y  $n$  es 2; en algunas realizaciones,  $\text{R}^1$  es carbociclo o carbociclo sustituido, y el compuesto es Benzo[1,3]dioxol-5-il-{4-[2-(2,4-diaminoquinazolin-5-ilo)-etil]-piperazin-1-il}-metanona; en ciertas realizaciones, el carbociclo sustituido es fenilo monosustituido o disustituido, y el compuesto se elige entre:

25 5-{2-[4-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina;  
 5-{2-[4-(2,4-Difluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina; y  
 5-{2-[4-(3,4-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de 2,4-diaminoquinazolina de acuerdo con la fórmula:



en la que Q se elige entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$  y  $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ;  $\text{R}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, carbociclo, heterociclilo y heterociclilo sustituido.

En una realización de un compuesto de fórmula (III), Q es  $\text{CH}_2$  y  $\text{R}^1$  se elige entre alquilo, carbociclo, heteroarilo y heteroarilo sustituido; en una realización el heteroarilo es una piridina, y el compuesto es 5-[(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina.

En otras realizaciones de un compuesto de fórmula (III), Q se elige entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$  y  $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ;  $\text{R}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, carbociclo, heterociclilo, carbociclo sustituido y heterociclilo sustituido, con la condición de que cuando  $\text{R}^1$  sea un carbociclo sustituido, sea un fenilo monosustituido o un fenilo 2,6-dihalo sustituido; en ciertas realizaciones, Q es  $-\text{CH}_2-$  y  $\text{R}^1$  se elige entre alquilo, carbociclo, carbociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; en algunas realizaciones,  $\text{R}^1$  es carbociclo sustituido, y el compuesto se elige entre:

5-[(1-(2-Fluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina;  
5-[1-(2-Cloro-6-fluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina; y  
5-[1-(2,6-diclorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina; en una realización, el carbociclo sustituido es diferente de fenilo 3-halo sustituido; en otra realización, el carbociclo sustituido es preferentemente fenilo 2-halo sustituido o fenilo 2,6-dihalo sustituido, en el que el compuesto posee una concentración inhibitoria del 50 % (CI50) como se mide mediante el ensayo de dihidrofolato reductasa recombinante humana de 20-100  $\mu\text{M}$ ; en otras realizaciones, el compuesto posee una concentración inhibitoria del 50 % (CI50) como se mide mediante el ensayo de dihidrofolato reductasa recombinante humana de más de 100  $\mu\text{M}$ .

En otra realización de un compuesto de fórmula (III), Q se elige entre  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$  y  $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ;  $\text{R}^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, arilo, carbociclo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, carbociclo sustituido y heterociclilo sustituido, con la condición de que cuando  $\text{R}^1$  sea carbociclo sustituido no sea un 3,4-diclorofenilo.

En otro aspecto, se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos, desvelados en el presente documento, en cualquier forma estereoisomérica o tautomérica, y mezclas de cualquiera de dichos compuestos en cualquier proporción.

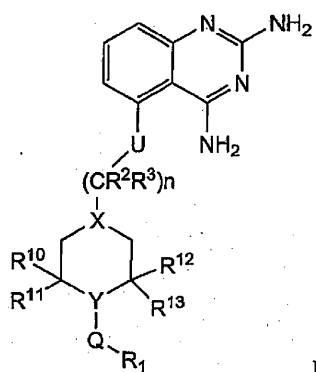
En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles para tratar la AME que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I.

En una realización, un compuesto de 2,4-diaminoquinazolina se elige entre cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento y puede formularse solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo fármaco que mejora la AME; en ciertas realizaciones, el segundo fármaco que mejora la AME se elige entre inhibidores de desacetilasas de histonas e inhibidores metilasas.

En una realización, un compuesto de 2,4-diaminoquinazolina se elige entre cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento y puede administrarse solo o junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo fármaco que mejora la AME; en ciertas realizaciones, el segundo fármaco que mejora la AME se elige entre inhibidores de desacetilasas de histonas e inhibidores de metilasas.

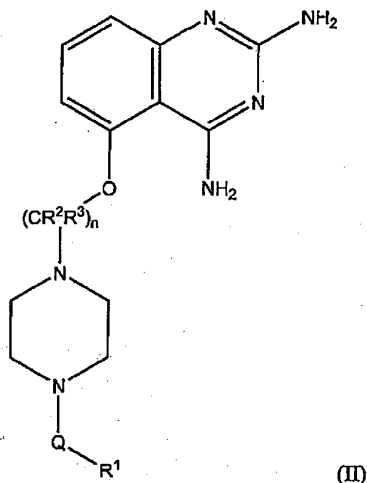
Descripción detallada de la invención

Como se ha resumido anteriormente, la invención/divulgación se refiere a compuestos de 2,4-diaminoquinazolina que tienen la fórmula 1, que son útiles en el tratamiento de la AME. La presente invención/divulgación se refiere a un método para tratar la AME mediante la administración a un paciente que padece o está predispuesto a la AME una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de 2,4-diaminoquinazolina que tiene la fórmula I



En una realización, U es oxígeno o un enlace y X es CH e Y es N, formando una piperidina o piperidinona. En otra realización, la piperidina puede formar una glutarimida cuando  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son =O y  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son =O. En otra realización, tanto X como Y pueden ser N, formando una piperazina. En otra realización más, tanto X como Y pueden ser CH, formando un ciclohexano. En ciertas realizaciones  $R^1$  puede ser H, alcoxi, carbociclo, carbociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, fluoroalquilo y alcoxi alquilo, con la condición de que cuando  $R^1$  sea un carbociclo sustituido no sea un 3,4-diclorofenilo. Se prefieren carbociclos sustituidos, tales como fenilos monosustituidos o 2,6-dihalo sustituidos. En otra realización,  $R^1$  es alquilo, en particular fluoroalquilo.

En otra realización, la invención/divulgación proporciona compuestos de 2,4-diaminoquinazolina de fórmula (II):



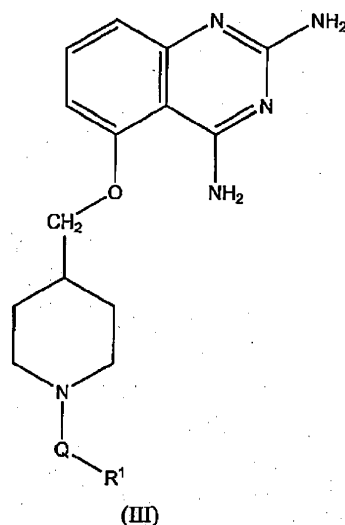
en la que

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:  $-CH_2-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-SO_2-$ ;  $-CH_2C(=O)-$ ;  $-C(=O)CH_2S-$  y un enlace directo;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en: H; alquilo; alcoxi; carbociclo; heterociclilo; carbociclo sustituido; heterociclilo sustituido y fluoroalquilo;

$R^2$  o  $R^3$  se eligen independientemente entre H o alquilo inferior; y  
 $n = 2$  o  $3$ .

En otra realización más, la invención/divulgación proporciona compuestos de 2,4-diaminoquinazolina de fórmula (III):

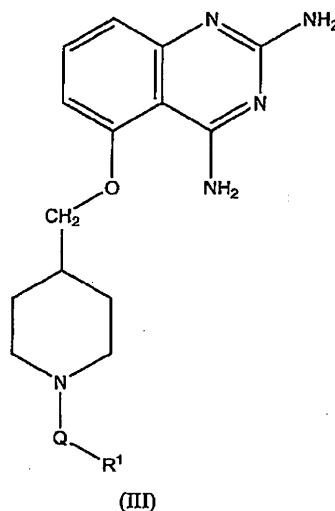


en la que

Q se elige entre  $-CH_2-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2C(=O)-$  y  $-SCH_2C(=O)-$ ; y

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, carbociclo, heterociclilo y heterociclilo sustituido.

En otra realización más, la invención/divulgación proporciona compuestos de 2,4-diaminoquinazolina de fórmula:

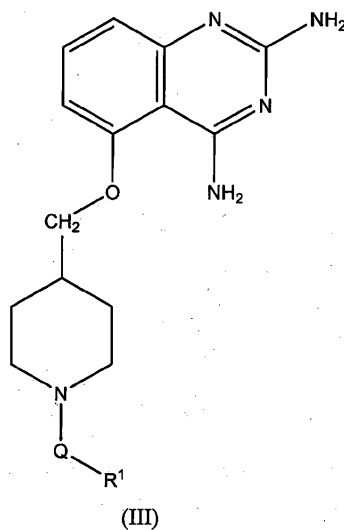


5 en la que

Q se elige entre -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(=O)- y -SCH<sub>2</sub>C(=O)-;

10 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, carbociclo, heterociclilo, carbociclo sustituido y heterociclilo sustituido, con la condición de que cuando R<sup>1</sup> sea un carbociclo sustituido, sea un fenilo monosustituido o un fenilo 2,6-dihalo sustituido.

En otra realización, la invención/divulgación proporciona compuestos de 2,4-diaminoquinazolina de fórmula:



15

en la que

Q se elige entre -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(=O)- y -SCH<sub>2</sub>C(=O)-;

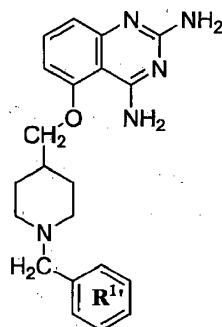
20 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, arilo, carbociclo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo sustituido, acilo sustituido, carbociclo sustituido y heterociclilo sustituido, con la condición de que cuando R<sup>1</sup> sea carbociclo sustituido, no sea un 3,4-diclorofenilo.

25 Diversas realizaciones de los compuestos de 2,4-diaminoquinazolina desvelados en el presente documento excluyen los compuestos de fórmula I cuando U es O, n es 1, X e Y son cada uno CH, R<sup>10</sup>-R<sup>13</sup> son cada uno H, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es H y el otro es H o alquilo inferior, Q es un enlace, y R<sup>1</sup> es H; en algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es H o alquilo inferior; en ciertas realizaciones, R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> y R<sup>10</sup>-R<sup>13</sup> son cada uno H o alquilo inferior.

Otras realizaciones diversas de los compuestos de 2,4-diaminoquinazolina desvelados en el presente documento excluyen los compuestos de fórmula I cuando U es O o un enlace, n es 1 o 0, uno de X e Y es CH y el otro es N, R<sup>1</sup>-

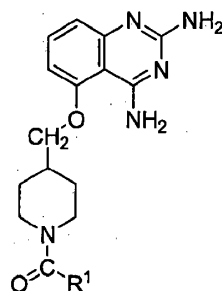
$R^3$  y  $R^{10}$ - $R^{13}$  son cada uno H, y Q es un enlace; en algunas realizaciones,  $R^1$  es H o alquilo inferior; en ciertas realizaciones,  $R^1$ - $R^3$  y  $R^{10}$ - $R^{13}$  son cada uno H o alquilo inferior.

Otras realizaciones diversas de los compuestos de 2,4-diaminoquinazolina desvelados en el presente documento excluyen los compuestos de la siguiente fórmula estructural:



en la que el anillo  $R^{1'}$  incluye, como sustituyentes situados en *orto*, *meta* y *para* (*o*, *m*, *p*) con relación a su posición bencílica, *m*-Cl, *p*-Cl, y dos *o*-H. En algunas realizaciones de estos compuestos excluidos, los sustituyentes del anillo  $R^{1'}$  incluyen: *m*-Cl y *p*-Cl; *m*-Cl y dos *o*-H; *m*-(Cl, Br o I) y dos *o*-H; *m*-halo y dos *o*-H; *m*-Cl, *p*-halo y dos *o*-H; *m*-(Cl, Br o I), *p*-halo y dos *o*-H; *m*-halo, *p*-halo y dos *o*-H; *m*-Cl y *p*-halo; *m*-(Cl, Br o I) y *p*-halo; *m*-halo y *p*-halo; *m*-Cl; *m*-Cl, Br o I; y *m*-halo.

Otras realizaciones diversas de los compuestos de 2,4-diaminoquinazolina desvelados en el presente documento excluyen los compuestos de la siguiente fórmula estructural:



en la que  $R^1$  es *t*-butiloxi o fenilo monosustituido con Cl o I. En algunas realizaciones de estos compuestos excluidos,  $R^1$  es alcoxi inferior o fenilo que está monosustituido con halógeno; en ciertas realizaciones,  $R^1$  es alcoxi o fenilo sustituido con halógeno.

En consecuencia, los compuestos enumerados inmediatamente a continuación son compuestos de ejemplo que están excluidos de las diversas realizaciones de los compuestos de 2,4-diaminoquinazolina desvelados en el presente documento:

|                                                |                                                                                 |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                                                                                 |
| 5-(Ciclohexilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina    | 5-[1-(3,4-Diclorobencil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolina-2,4-diamina          |
|                                                |                                                                                 |
| 5-(1-Ciclohexil-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina | (4-Clorofenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-metanona |

|                                                                                          |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          |                                                                                  |
| 5-(1-Ciclohexilpropoxi)-quinazolina-2,4-diamina                                          | (2-Clorofenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloxy)metil]piperidin-1-il]-metanona |
|                                                                                          |                                                                                  |
| 5-(1-Ciclohexil-butoxi)-quinazolina-2,4-diamina                                          | (3-Clorofenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloxy)metil]piperidin-1-il]-metanona |
|                                                                                          |                                                                                  |
| 5-(Piperidin-1-il)quinazolina-2,4-diamina                                                | [4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloxy)metil]piperidin-1-il]-(3-yodofenil)metanona    |
|                                                                                          |                                                                                  |
| 5-(Piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolina-2,4-diamina                                         | [4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloxy)metil]piperidin-1-il]-(4-yodofenil)metanona    |
|                                                                                          |                                                                                  |
| Éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloxy)-piperidin-1-carboxílico | [4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloxy)metil]piperidin-1-il]-(2-yodofenil)metanona    |

## Definiciones

A lo largo de la presente memoria descriptiva los términos y sustituyentes conservan sus definiciones.

Una lista exhaustiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos (es decir, los expertos habituales en la materia) aparece en el primer número de cada volumen de Journal of Organic Chemistry.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Se entenderá que "sustitución", "sustituido" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y de que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre transformación espontáneamente tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Cuando los compuestos de la presente invención son básicos, las sales pueden prepararse a partir ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para los compuestos de la presente invención incluyen el ácido acético, benzenosulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Cuando los compuestos contienen una cadena lateral ácida, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables para los compuestos de la presente invención incluyen las sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la referencia al "tratamiento" de un paciente incluya la paliación y la profilaxis. La expresión "método de tratamiento" cuando se usa en el presente documento significa la mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados a la AME. El término "prevención", se refiere a la administración de un medicamento de antemano para evitar o suavizar un ataque. El experto habitual en la materia médica (al que se dirige la presente Invención) reconoce que el término "prevenir" no es un término absoluto. En la técnica médica se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección, y este es el sentido pretendido cuando el término se usa en el presente documento.

Los compuestos de la invención/divulgación también pueden ser ampliamente protectores en otros trastornos de las neuronas motoras, tales como la esclerosis lateral primaria, la esclerosis lateral amiotrófica y la axonopatía de las neuronas motoras periféricas, así como en los trastornos neurodegenerativos que implican otras clases de neuronas, tales como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden originar enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se pretende que la presente invención/divulgación incluya todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras y las mezclas de las mismas y en cualquier intervalo o proporción.

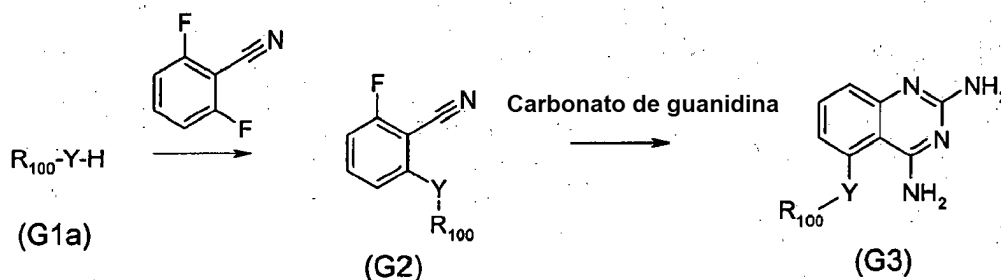
Las formas (R)-y (S)- ópticamente activas pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos que se describen en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en el presente documento se selecciona solo por comodidad y no se pretende que señale una configuración particular; por tanto, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en el presente documento como *trans* puede ser *cis*, *trans* o una mezcla de los dos en cualquier proporción. Análogamente, también se pretende que estén incluidos todos los polimorfos y las formas tautoméricas.

A lo largo de la presente solicitud aparece terminología relacionada con "proteger", "desproteger" grupos funcionales y grupos funcionales "protegidos". Dicha terminología es bien entendida por los expertos en la materia y se usa en el contexto de procesos que implican el tratamiento secuencial una serie de reactivos. En ese contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se usa para enmascarar un grupo funcional durante una fase del proceso en la que de otro modo reaccionaría, pero en la que la reacción no es deseable. El grupo protector impide la reacción en esa etapa, pero puede retirarse posteriormente para exponer el grupo funcional original. La retirada o "desprotección" se produce después de la finalización de la reacción o reacciones en las que el grupo funcional interferiría.

Por tanto, cuando se especifica una secuencia de reactivos; como en el proceso de la invención/divulgación, el experto habitual puede imaginar fácilmente los grupos que serían adecuados como "grupos protectores". Se analizan grupos adecuados para esa finalidad en libros de texto convencionales en el campo de la química, tales como *Protective Groups in Organic Synthesis* de T. W. Greene [John Wiley & Sons, Nueva York, 1991].

El derivado de 2,4-diaminoquinazolina funcionalizado en la posición C5 puede prepararse a través del esquema general descrito por Harris et al. (*J. Med. Chem.* 1990, 33, 434-444). Como alternativa, una vía más eficiente puede ser a través de la reacción de un alcohol (primario, secundario o terciario), representado por G1a, con 2,6-difluorobenzonitrilo, proporcionando el intermedio G2, que tras la reacción con carbonato de guanidina conduce a la 2,4-diaminoquinazolina funcionalizada en C5, el producto deseado G3 (Esquema 1). El esquema de reacción general 1 proporciona los compuestos deseados, que llevan un heteroátomo, oxígeno en los ejemplos que se muestran en el presente documento, en la posición C5 del núcleo de 2,4-diaminoquinazolina.

Esquema 1.



5

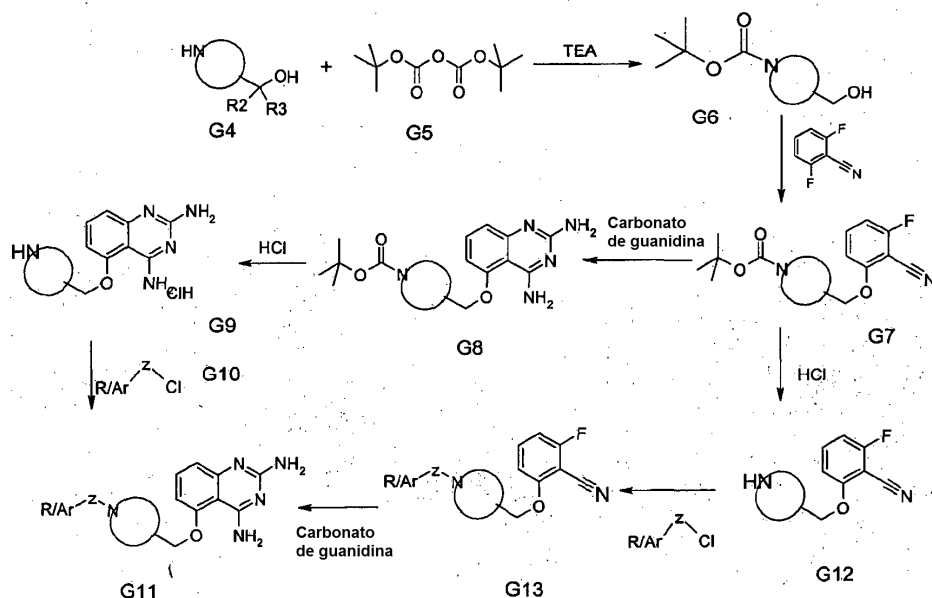
10

15

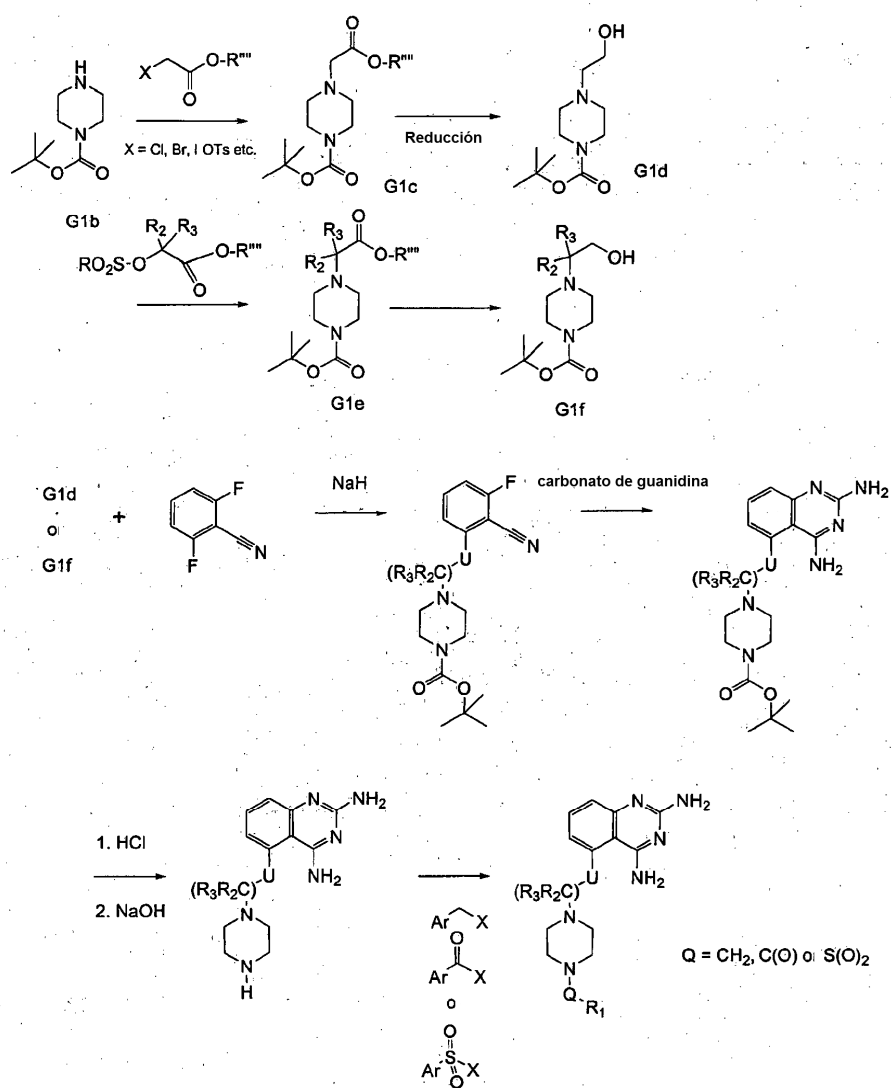
20

### Esquema 2.

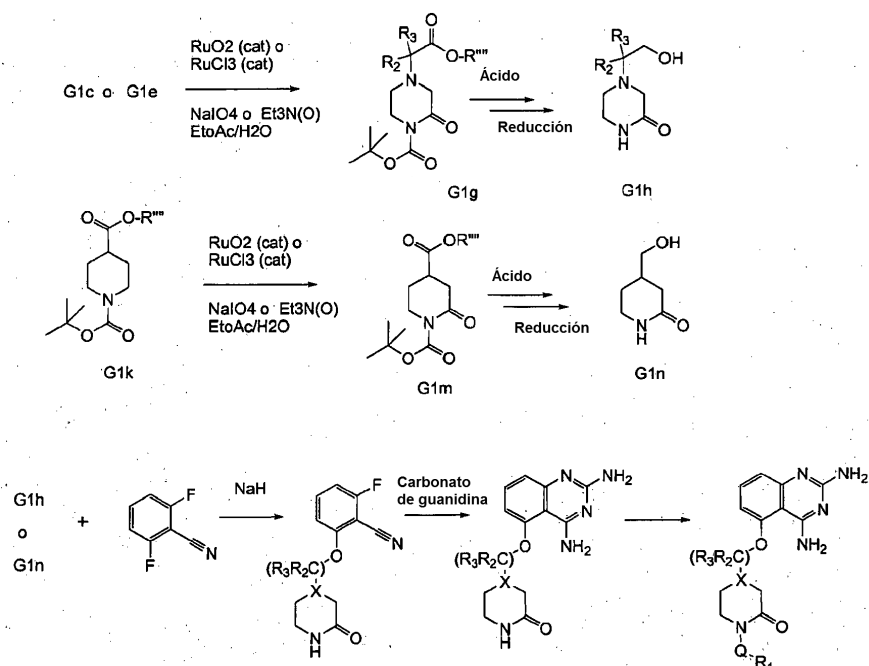
(Por ejemplo,  $R_2 = R_3 = H$  o  $CH_3$ ; disponible en el mercado)



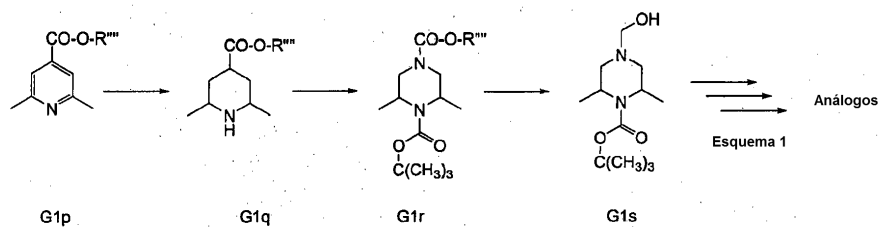
Esquema 3.



Esquema 4.

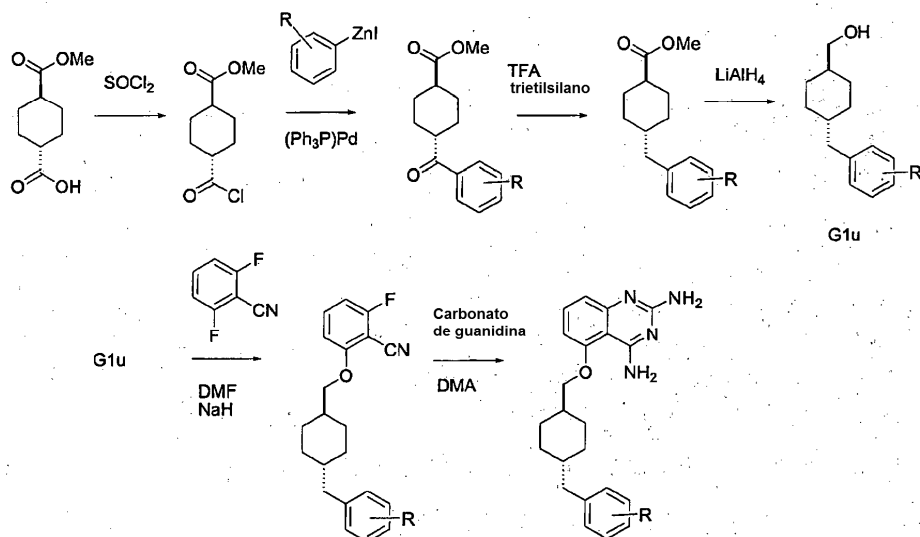


Esquema 5.

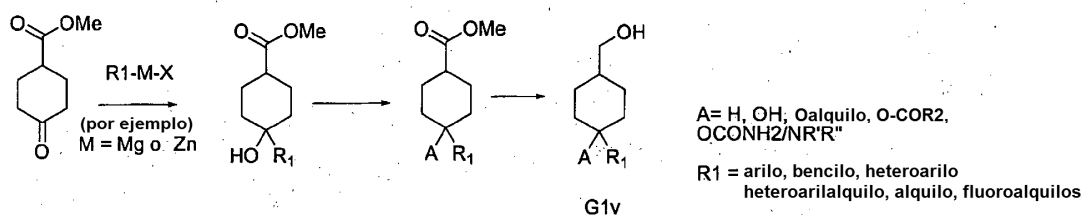


Esquema 6.

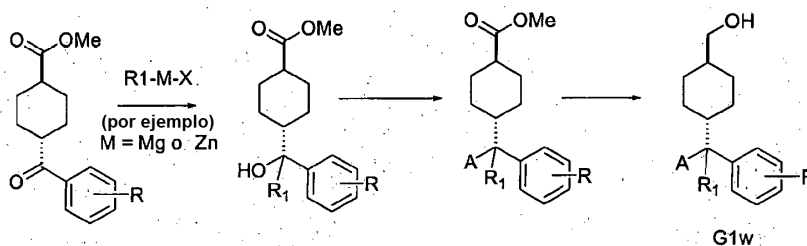
Esquema general de síntesis para análogos de cicloalquilo (el ejemplo que se muestra es para ciclohexilos)



Esquema 6a (Variación de síntesis):

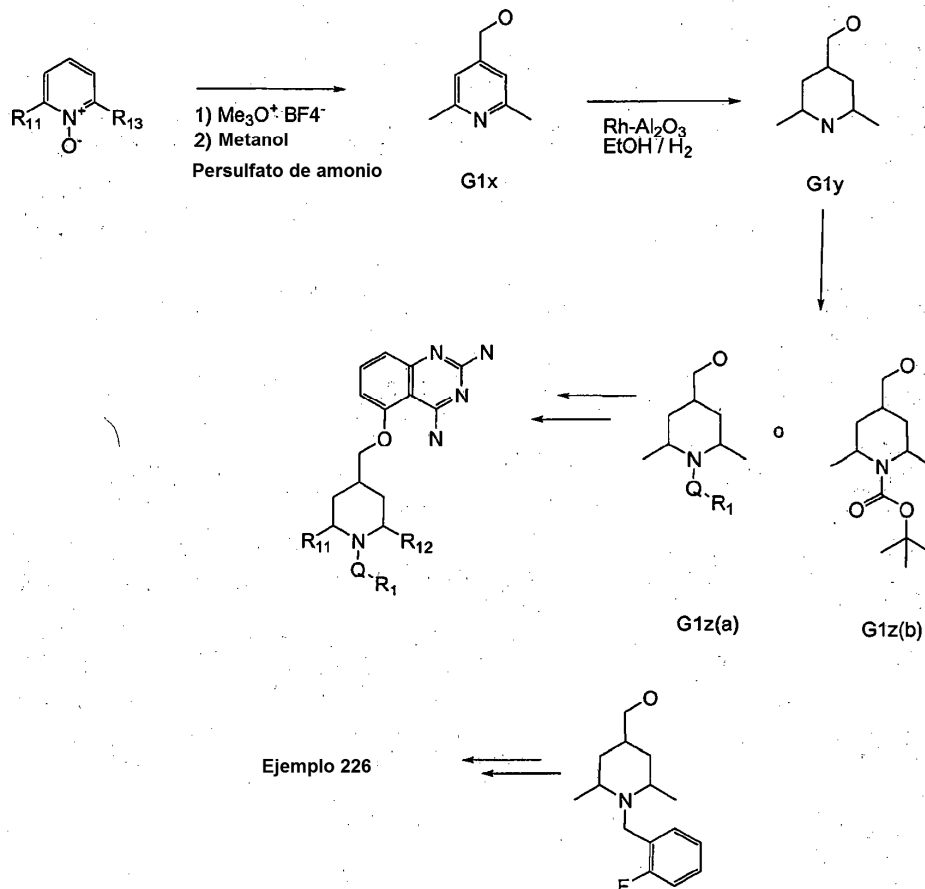


Variación de síntesis - Esquema 6b:



Esquema 7.

Ejemplo mostrado para  $\text{R}^{11} = \text{R}^{13} = \text{CH}_3$ , análogo de dimetilo



5 Todos los análogos que se muestran en las tablas con datos de actividad de promotor pueden prepararse siguiendo la información proporcionada anteriormente. Se proporciona a continuación información experimental para los

compuestos seleccionados y los análogos enumerados en la tabla 1 pueden prepararse de forma análoga a estos procedimientos. También puede hacerse referencia al documento PCT WO2005/123724.

Información experimental específica para compuestos representativos / Ejemplos Éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico. Se disolvió 4-piperidinmetanol (1,5 g; 13,0°mmol) en una mezcla de diclorometano y trietilamina (2,7 ml; 19,5°mmol). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,1 g; 14,3°mmol) de manera que no se produjo ninguna irregularidad. Después de 2,5 horas la reacción se vertió sobre ácido acético diluido y la capa orgánica se separó. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando metanol al 1-5 %/gradiente de DCM para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico. (2,5 g; rendimiento del 89 %).

Éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciano-3-fluorofenoximetil)piperidin-1-carboxílico. La reacción de acoplamiento del éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico (1 g; 4,6°mmol) se hizo de acuerdo con el Método H para producir 1,22 gramos de éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciano-3-fluorofenoximetil)piperidin-1-carboxílico (81 %) después de la purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 15-20 %/gradiente de hexanos).

Éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-carboxílico. La ciclación del éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciano-3-fluorofenoximetil)piperidin-1-carboxílico (17,9 g; 53,5°mmol) se realizó usando el Método Z para producir 16,4 g (rendimiento del 82 %).

5-(Piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina. Se suspendió éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)-piperidin-1-carboxílico (16,4 g; 44,0°mmol) en 80 ml de dioxano y se añadió HCl 4 M en dioxano (176 ml; 176°mmol) cambiando la mezcla de homogénea a heterogénea. Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon una vez con éter. Los sólidos se trituraron con NaOH 1 N durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para producir 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina. (9,05 g; rendimiento del 75 %).

#### Ejemplo-1

[5-(1-(2-Fluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Método DD) (Ejemplo-001). A una mezcla de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (1,2 g; 4,4°mmol) y trietilamina (1,2 ml; 8,8°mmol) en 10 ml de DMF se le añadió bromuro de 2-fluorobencilo (0,6 ml; 4,8°mmol) y se agitaron a 60 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 30 ml de diclorometano y 2 ml de metanol crearon una mezcla homogénea. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 5-10 %/gradiente de DCM con NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %. Después, el material se volvió a purificar mediante la trituración con NaOH 1 N y etanol durante 1,5 horas. Los sólidos se recogieron por filtración para obtener 740 mg del compuesto del título (rendimiento del 44 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (s a, 2H), 3,97 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,85 (d a, J = 11,5 Hz, 2H), 2,01 (t, J = 10 Hz, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,34 (m, 2H). EM m/z (IEN) 382 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O) C, H, N.

#### Ejemplo-2

5-[1-(3-Clorobencil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-002). A una solución agitada de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (2,5 g, 9,15°mmol) y diisopropiletilamina (2,96 g, 22,87°mmol) en DMF (16 ml) se le añadió una solución de bromuro de 3-clorobencilo en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C con agitación durante 20 h. La mezcla se concentró, se añadió agua y se agitó durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 3-10 % en diclorometano proporcionó 1,82 g de 5-[1-(3-clorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,25-7,38 (m, 5H), 7,2 (s, 2H), 6,77 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,84 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,7-2,07 (m, 5H), 1,3-1,42 9m, 2H). EM m/z (IEN) 399 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-3

[5-(1-(2-Clorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-003). A una mezcla de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (1,0 g; 3,7°mmol) y trietilamina (1,3 ml; 9,2°mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se le añadió bromuro de 2-clorobencilo (0,5 ml; 3,7°mmol) y se agitaron a 60 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el volumen de disolvente se redujo a la mitad al vacío. La mezcla se vertió en 4 ml de NaOH 1 N y precipitó con 15 ml de agua adicionales. La purificación de los sólidos filtrados se precipitó de nuevo en metanol y diclorometano (2:1). La mezcla se dejó reposar durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se aclaró una vez con metanol y dos veces con éter dietílico para producir el compuesto del título. (684 mg; rendimiento del 47 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,2 (s a, 2H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz,

2H), 3,57 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,08 (t,  $J = 12$  Hz, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,75 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 398 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-4

Clorhidrato de 5-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-004). La bencilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (75 mg; 0,27°mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (66 mg; 0,32°mmol) a través del Método BB hasta obtener un sólido, que se agitó en presencia de HCl 4 M en dioxano (4 equiv.). Los sólidos se filtraron y se aclararon una vez con éter para proporcionar el compuesto del título. (66 mg; rendimiento del 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,9 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,52 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,66 (s a, 3H), 4,26 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,34 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,81 (m, 4H). EM  $m/z$  (IEN) 398 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-5

5-[1-(1-Naftalen-1-ilmetilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-005). La naftilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (75 mg; 0,27°mmol) y 1-(clorometil)naftaleno (57 mg; 0,32°mmol) a través del Método BB para producir 94 mg. (Rendimiento del 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,44 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,79 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,92 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,07 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,74 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,3 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-6

5-[1-(2-Naftalen-1-ilmetilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-006). La naftilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (75 mg; 0,27°mmol) y 2-(bromometil)naftaleno (77 mg; 0,35°mmol) a través del Método BB para producir 75 mg. (Rendimiento del 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,22 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,96 (s a, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,03 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,74 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 1,37 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-7

5-[1-(2-Metilbencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-007). La bencilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (75 mg; 0,27°mmol) y bromuro de 2-metilbencilo (65 mg; 0,35°mmol) a través del Método BB para producir 91 mg. (Rendimiento del 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,83 (a, d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (t,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,73 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,31 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 378 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-8

5-[1-(3-Metilbencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-008). La bencilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (75 mg; 0,27°mmol) y bromuro de 3-metilbencilo (60 mg; 0,32°mmol) a través del Método BB para producir 86 mg. (Rendimiento del 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,83 (d a,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,8 (m, 5H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 378 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-9

Clorhidrato de 5-[1-(4-metilbencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-009). La bencilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (75 mg; 0,27°mmol) y bromuro de 4-metilbencilo (60 mg; 0,32°mmol) a través del Método BB hasta obtener un sólido, que se agitó en presencia de HCl 4 M en dioxano (4 equiv.). Los sólidos se filtraron y se aclararon una vez con éter para proporcionar el compuesto del título. (101 mg; rendimiento del 90 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,5 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,91 (s a, 2H), 4,17 (m, 4H), 3,36 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,79 (m, 4H). EM  $m/z$  (IEN) 378 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-10

Clorhidrato de 5-[1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-010). La bencilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (75 mg; 0,27°mmol) y cloruro de 2,4-difluorobencilo (69 mg; 0,35°mmol) a través del Método BB. Los sólidos se suspendieron en 2 ml de dioxano y se añadieron 0,5 ml de HCl 4 M en dioxano y después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente los sólidos se

recogieron por filtración para producir 92 mg. (Rendimiento del 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (s, 1H), 11,2 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (c, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,4 (d a, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 400 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-11

5-[1-(3,4-Difluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Método BB) (Ejemplo-011). Se agitó 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina, (50 mg; 0,18°mmol) durante 60 horas a 60 °C en presencia de 3-(morfolino)propilpoliestireno sulfonamida (PS-NMM) (160 mg; 0,4°mmol) y bromuro de 3,4-difluorobencilo (77 mg; 0,37°mmol) en 4 ml de N,N-dimetilformamida. Después, se añadió tris-(2-aminoetil)aminometilpoliestireno (PS-Trisamina) (112 mg; 0,4°mmol) a la mezcla y continuó en agitación durante 2 horas adicionales. Se retiraron las resinas por filtración y se aclararon con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con 2 ml de NaOH 1 N y etanol (1:1). Los sólidos se recogieron por filtración para producir 5-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (30 mg; rendimiento del 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,82 (d a, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,73 (d a, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,34 (m, 1H). EM *m/z* (IEN) 400 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-12

5-[1-(2,3-Difluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-012). La bencilamina se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y bromuro de 2,3-difluorobencilo (77 mg; 0,37°mmol) a través del Método BB para producir 38 mg. (Rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (s a, 1H), 7,8 (s a, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,99 (s a, 2H), 6,9 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,04 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,33 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 400 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-13

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il](2-fluorofenil)metanona (Ejemplo-013). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de 2-fluorobenzoilo (57 mg; 0,36°mmol) a través del Método AA para producir 43 mg. (Rendimiento del 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,17 (s a, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,56 (d a, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (d a, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,86 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,22 (s a, 1H), 1,89 (d a, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,73 (d a, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,26 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 396 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-14

2-[1-(3-Clorobenzoil)piperidin-4-ilmetoxi-6-fluorobenzonitrilo. La reacción de clorhidrato de 2-fluoro-6-(piperidin-1-ilmetoxi)benzonitrilo y cloruro de 3-clorobenzoilo (129 mg; 0,7°mmol) se realizó usando el Método Y para producir 200 mg (rendimiento del 77 %).

(3-Clorofenil)-[4-(2,4-diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]metanona (Ejemplo-014). La ciclación de 2-[1-(3-clorobenzoil)piperidin-4-ilmetoxi-6-fluorobenzonitrilo (194 mg; 0,5°mmol) y carbonato de guanidina se realizó usando el Método Z para producir 169 mg (rendimiento del 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (d a, *J* = 16,4 Hz, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (s a, 2H), 4,51 (s a, 1H), 4,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,55 (s a, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,84 (s a, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,88 (s a, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,33 (s a, 2H). EM *m/z* (IEN) 412 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-15

Clorhidrato de 2-fluoro-6-(piperidin-1-ilmetoxi)benzonitrilo. Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciano-3-fluorofenoximetil)piperidin-1-carboxílico (920 mg, 2,8°mmol) en 5 ml de dioxano y se añadieron 3 ml de HCl 4 M en dioxano durante 1 minuto a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y se recogió un precipitado de color blanco por filtración. Los sólidos se aclararon una vez con éter frío y se secaron para proporcionar clorhidrato de 2-fluoro-6-(piperidin-1-ilmetoxi)benzonitrilo. (500 mg; rendimiento del 66 %).

2-[1-(2-Clorobenzoil)piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo. La reacción de clorhidrato de 2-fluoro-6-(piperidin-1-ilmetoxi)benzonitrilo y cloruro de 2-clorobenzoilo (129 mg; 0,7°mmol) se realizó usando el Método Y para producir 225 mg (rendimiento del 86 %).

(2-Clorofenil)-[4-(2,4-diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]metanona (Ejemplo-015). La ciclación de 2-[1-(2-clorobenzoil)-piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluoro-benzonitrilo (219 mg, 0,6°mmol) y carbonato de guanidina se realizó usando el Método Z para proporcionar 70,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 29 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,36 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,77(d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 6,0 (s a, 2H), 4,56 (d a,  $J$  = 12 Hz, 1H), 4,03 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (t,  $J$  = 12,8 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,72 (t,  $J$  = 13,6 Hz, 1H), 1,33 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 412 (M-H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo-16

2-[1-(4-Clorobenzoil)piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (Método Y). Se suspendió clorhidrato de 2-fluoro-6-(piperidin-1-ilmetoxi)benzonitrilo (122 mg; 0,45°mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano y se añadió trietilamina (0,2 ml; 1,4°mmol) en una porción a la mezcla a temperatura ambiente. Después, se añadió cloruro de 4-clorobenzoil cloruro (0,06 ml; 0,45°mmol) y se la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con 2 ml HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Después, la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El material se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 0,5-2 %/gradiente de diclorometano para proporcionar 2-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite. (120 mg; rendimiento del 71 %).

(4-Clorofenil)-[4-(2,4-diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]metanona (Método Z) (Ejemplo-016). Se calentaron 2-[1-(4-clorobenzoil)piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (110 mg, 0,3°mmol) y carbonato de guanidina (53 mg; 0,3°mmol) a 140 °C en dimetilacetamida durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se trituró con agua durante 45 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración y se trituraron con 3 ml de etanol. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar 75 mg del compuesto del título (rendimiento del 59 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d a,  $J$  = 15,2 Hz, 2H), 6,77(dd,  $J$  = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 4,51 (s a, 1H), 4,03 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (s a, 1H), 3,11 (s a, 1H), 2,84 (s a, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,87 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,3 (d a,  $J$  = 10,4 Hz, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 412 (M-H)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo-17

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]naftalen-1-ilmetanona (Ejemplo-017). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de 1-naftoilo (70,5 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 152 mg. (Rendimiento del 96 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,99 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,41(m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,12 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,74 (t,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 4,04 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,25 (d a,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,3 (m, 1H). EM  $m/z$  (IEN) 428 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo-18

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]naftalen-2-il-metanona (Ejemplo-018). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de 2-naftoilo (70,5 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 139 mg. (Rendimiento del 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,97 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (dd,  $J$  = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,2 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,59 (s a, 1H), 4,04 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (s a, 1H), 3,15 (s a, 1H), 2,91 (s a, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,9 (s a, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 428 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo-19

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-o-tolilmetanona (Ejemplo-019). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de o-toluoilo (57 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 101 mg. (Rendimiento del 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,35 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 6H), 6,76 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,59 (d a,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 4,03 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,04 (t,  $J$  = 11,6 Hz, 1H), 2,88 (t,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,89 (d a,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,24 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo-20

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-m-tolilmetanona (Ejemplo-020). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de m-toluoilo (56 mg; 0,36°mmol) a través del Método AA para producir 47 mg. (Rendimiento del 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,77 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,53 (s a, 1H), 4,03 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,63 (s a, 1H), 3,08 (s a, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,86 (s a, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,31 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo-21

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-p-tolilmetanona (Ejemplo-021). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de p-toluoilo (57 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 93 mg. (Rendimiento del 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,35 (t,  $J$  =

8,0 Hz, 1 H), 7,25 (m, 4H), 7,2 (s a, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,53 (s a, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,67 (s a, 1H), 3,07 (s a, 1H), 2,844 (s a, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo-22

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-(2,4-difluorofenil)metanona (Ejemplo-022). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de 2,4-difluorobenzóilo (65 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 108 mg. (Rendimiento del 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,53 (d a,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,12 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,9 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 1,74 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 1,26 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo-23

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-(3,4-difluorofenil)metanona (Método AA) (Ejemplo-023). se agitó 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) durante 60 horas a temperatura ambiente en presencia de 3-(morfolino)propilpoliestireno sulfonamida (PS-NMM) (160 mg; 0,4°mmol) y cloruro de 3,4-difluorobenzóilo (65,3 mg; 0,37°mmol) en 4 ml de N,N-dimetilformamida. Después se añadió tris-(2-aminoetil)aminometilpoliestireno (PS-Trisamina) (112 mg; 0,4°mmol) a la mezcla y continuó en agitación durante 2 horas adicionales. Las resinas se retiraron por filtración y se aclararon con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con 2 ml de NaOH 1 N y etanol (1:1). Los sólidos se recogieron por filtración para producir [4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)-piperidin-1-il]-(3,4-difluorofenil)-metanona (117,4 mg; rendimiento del 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (m, 2H), 7,35 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,60 (s a, 1H), 3,11 (s a, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,87 (s a, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,31 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-24

[4-(2,4-Diaminoquinazolin-5-iloximetil)piperidin-1-il]-(2,3-difluorofenil)metanona (Ejemplo-024). La amidación de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) se realizó usando cloruro de 2,3-difluorobenzóilo (65 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 114 mg. (Rendimiento del 74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (c,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,54 (d a,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,44 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 3,14 (t,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,9 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 1,75 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 1,26 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 414 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-25

[5-(1-(2-Fluorobencenosulfonil)piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (Método CC) (Ejemplo-025). A una mezcla de 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (250 mg; 0,9°mmol) y trietilamina (0,3 ml; 1,8°mmol) en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida se le añadió cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (196 mg; 1,0°mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se inactivó con 1 ml de NaOH 1 N creando una mezcla homogénea. Después de 1,5 horas, se añadió 1 ml de agua a los precipitados recién formados y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se trituraron con etanol y se aclararon una vez con éter dietílico para producir el compuesto en bruto. (331 mg; rendimiento del 85 %). La 5-[1-(2-Fluorobencenosulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (250 mg, 0,6°mmol) se purificó por columna de gel de sílice (MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub>OH al 1 %). Las fracciones se redujeron a ~5 ml y se diluyeron con HCl 2 M en Et<sub>2</sub>O (5 ml). Los disolventes se retiraron completamente en purga de N<sub>2</sub>. El semisólido resultante se trituró con EtOH absoluto y se almacenaron a 2 °C durante 72 horas. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío a 30 °C durante una noche para producir 182 mg de clorhidrato de 5-[1-(2-fluorobencenosulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,93 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,77 (dt,  $J = 7,5, 2,5$  Hz, 1H), 7,68 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,14 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,74 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,84 (d a,  $J = 12$  Hz, 2H), 1,33 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162,3, 159,2, 157,2, 156,8, 154,2, 141,0, 136,2, 135,8, 130,8, 125,1, 124,2, 117,6, 117,5, 108,6, 106,8, 99,6, 73,1, 45,1, 33,4, 27,8. EM  $m/z$  (IEN) 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo-26

5-[4-(3-Clorobencenosulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-026). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (78 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 80 mg. (Rendimiento del 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (s a, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,96 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,72 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,32 (t,  $J = 12$  Hz, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-27

5-[4-(2-Clorobencenosulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-027). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (78 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 80 mg. (Rendimiento del 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s a, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,77 (d a, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,84 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,31 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-28

[5-(1-(4-Clorobencenosulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-028). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (76 mg; 0,36°mmol) a través del Método AA para producir 49 mg. (Rendimiento del 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74 (m, 4H), 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s a, 2H), 6,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,68 (d a, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,29 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,36 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 448 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-29

[5-(1-(Naftaleno-1-sulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-029). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de 1-naftilsulfonilo (82 mg; 0,36°mmol) a través del Método AA para producir 47 mg. (Rendimiento del 56 %). (EM+2H) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s a, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (d a, *J* = 12 Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1,3 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 464 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-30

[5-(1-(Naftaleno-2-sulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-030). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de 2-naftilsulfonilo (82 mg; 0,36°mmol) a través del Método AA para producir 68 mg. (Rendimiento del 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (s a, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s a, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 3,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (d a, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,38 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 464 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-31

[5-(1-(Tolueno-2-sulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-031). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de o-toluenosulfonilo (53 mg; 0,36°mmol) a través del Método AA para producir 77 mg. (Rendimiento del 69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s a, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,67 (d a, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,32 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 428 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-32

5-[1-(Tolueno-3-sulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-032). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de m-toluenosulfonilo (71 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 131 mg. (Rendimiento del 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (m, 4H), 7,47 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s a, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (d a, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,36 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 428 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-33

[5-(1-(Tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-033). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (69 mg; 0,36°mmol) a través del Método AA para producir 77 mg. (Rendimiento del 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,1 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,47 (m, 4H), 7,11 (dd, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,66 (d a, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (d a, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,33 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 428 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-34

5-[4-(2,4-Difluorobencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-034). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (79 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 80 mg. (Rendimiento del 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,12 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,97 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (d a, J = 12,0 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,0 (s, 1H), 1,85 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,34 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 451 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-35

5-[4-(3,4-Difluorobencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Ejemplo-035). La sulfonamida se obtuvo haciendo reaccionar 5-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,18°mmol) y cloruro de 3,4-difluorobencenosulfonilo (79 mg; 0,37°mmol) a través del Método AA para producir 80 mg. (Rendimiento del 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s a, 2H), 6,75 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,97 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,36 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 450 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-36). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,2 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,96 (d, J = 6,4, 2H), 2,93-2,98 (m, 3H), 2,43-2,51 (m, 2H), 1,94 (s a, 1H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,16-1,22 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 275 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-37). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,77 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,96-4,02 (m, 4H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,71-1,8 (m, 2H), 1,11-1,27 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 375 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-38). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,55 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,65 (s a, 2H), 6,76 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,34 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 433 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-39). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,8-7,84 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,2 (s a, 2H), 6,78 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,42-4,58 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,03-3,19 (m, 1H), 2,74-2,9 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 1,7-1,93 (m, 2H), 1,21-1,41 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 505 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-40). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,81 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (s a, 1H), 3,09 (s a, 1H), 2,83 (s a, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 504 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-41). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,94 (m, 2H), 4,59 (t, J = 14 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,39 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 504 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-42). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,20 (s a, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,37 (m, 1H). EM *m/z* (IEN) 490 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-43). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (s a, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,36 (m, 1H). EM *m/z* (IEN) 490 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-44). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (m, 2H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,33 (m, 1H). EM *m/z* (IEN) 490 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-45). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,28 (m, 3H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,4-4,48 (m, 1H), 3,84-4,06 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,97-3,05 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,06-2,19 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,0-1,18 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 423 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-46). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46-7,53 (m, 1H), 7,16-7,39 (m, 6H), 6,78 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,45-4,58 (m, 1H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,02-3,19 (m, 1H), 2,76-2,9 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 1,7-1,94 (m, 2H), 1,22-1,41 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 397 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-47). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,2 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,0 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,8-2,89 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,8-1,95 (m, 1H), 1,71-1,8 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 443 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-48). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,25 (s a, 2H), 6,79 (dd,  $J = 8,4$ , 0,8 Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,33 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2H), 4,02 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,76-2,9 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,12-1,28 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 359 (M+H) $^+$ .

5 (Ejemplo-49). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,4-4,51 (m, 1H), 3,91-4,06 (m, 3H), 0,9-3,1 (m, 20H). EM  $m/z$  (IEN) 398 (M+H) $^+$ .

10 (Ejemplo-50). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,34 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,2 (s, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,0 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,8-2,89 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,8-1,95 (m, 1H), 1,71-1,8 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 443 (M+H) $^+$ .

15 (Ejemplo-51). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,0$ , 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,46-4,58 (m, 1H), 4,04 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 2,8-2,91 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,7-1,95 (m, 2H), 1,26-1,42 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 414 (M+H) $^+$ .

20 (Ejemplo-52). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,3-7,39 (m, 4H), 7,17 (s, 2H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,5-4,59 (m, 1H), 4,04 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,7-1,94 (m, 2H), 1,2-1,38 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 415 (M+H) $^+$ .

25 (Ejemplo-53). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,39-4,48 (m, 1H), 4,01 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,88-3,96 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 2,45-2,6 (m, 1H), 2,08-2,34 (m, 4H), 1,9-1,96 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 3H), 0,98-1,51 (m, 10H). EM  $m/z$  (IEN) 411 (M+H) $^+$ .

30 (Ejemplo-54). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7-7,21 (m, 1H), 7,44-7,81 (m, 2H), 7,39 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,22-7,38 (s a, 2H), 6,8 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,6 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 4,05 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,46-3,58 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 2,78-2,9 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 1,7-1,94 (m, 2H), 1,25-1,4 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 447 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-55). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,84 (m, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J = 3,6$ , 0,8 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,2 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 384 (M+H) $^+$ .

35 (Ejemplo-56). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (s a, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,98 (m, 4H), 4,18 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). EM  $m/z$  (IEN) 409 (M+H) $^+$ .

40 (Ejemplo-57). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,15 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,17 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,31 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 368 (M+H) $^+$ .

45 (Ejemplo-58). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,87 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,99 (m, 4H), 7,60 (m, 4H), 6,69 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,52 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 428 (M+H) $^+$ .

50 (Ejemplo-59). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,02 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,56 (s, 4H), 6,44 (s, 1H), 4,49 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 4,19 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,94 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 383 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-60). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,73 (s a, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,86 (s a, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,17 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,31 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 447 (M+H) $^+$ .

55 (Ejemplo-61). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,89 (m, 2H), 7,79 (s a, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,46 (m, 6H), 6,97 (m, 3H), 4,55 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,19 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 462 (M+H) $^+$ .

60 (Ejemplo-62). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,63 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 4,51 (s a, 1H), 4,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,28 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 396 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-63). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,55 (m, 6H), 6,95 (m, 2H), 4,51 (s a, 1H), 4,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,32 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 462 (M+H) $^+$ .

65

- (Ejemplo-64). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 4,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,25 (m, 5H). EM  $m/z$  (IEN) 406 (M+H) $^+$ .
- 5 (Ejemplo-65). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,25 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 462 (M+H) $^+$ .
- 10 (Ejemplo-66). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,86 (s a, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,17 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 356 (M+H) $^+$ .
- 15 (Ejemplo-67). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,64 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,45 (s a, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,41 (m, 6H), 0,80 (m, 6H). EM  $m/z$  (IEN) 372 (M+H) $^+$ .
- 20 (Ejemplo-68). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,62 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,05 (m, 3H), 0,80 (m, 3H). EM  $m/z$  (IEN) 358 (M+H) $^+$ .
- 25 (Ejemplo-69). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,70 (m, 11H), 1,16 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 370 (M+H) $^+$ .
- 30 (Ejemplo-70). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,62 (s a, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,12 (m, 1H). EM  $m/z$  (IEN) 424 (M+H) $^+$ .
- 35 (Ejemplo-71). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 2H), 8,88 (m, 2H), 8,53 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 8,01 (m, 3H), 7,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). EM  $m/z$  (IEN) 447 (M+H) $^+$ .
- 40 (Ejemplo-72). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (s a, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,53 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,86 (m, 4H), 4,12 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,59 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 352 (M+H) $^+$ .
- 45 (Ejemplo-73). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,2 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,3 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 470 (M+H) $^+$ .
- 50 (Ejemplo-74). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,6 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,15 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,65 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,38 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 454 (M+H) $^+$ .
- 55 (Ejemplo-75). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,5 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,05 (dd,  $J = 5,2$ , 1,26 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,13 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,67 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,88 (m, 3H), 1,37 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 420 (M+H) $^+$ .
- 60 (Ejemplo-76). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,4 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,18 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,66 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (m, 3H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 433 (M+H) $^+$ .
- 65 (Ejemplo-77). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,6 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,41 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,12 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,70 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,0 (s, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 432 (M+H) $^+$ .
- (Ejemplo-78). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,01 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,76 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 483 (M+H) $^+$ .
- (Ejemplo-79). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,69 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 446 (M+H) $^+$ .
- (Ejemplo-80). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 4,15 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 478 (M+H) $^+$ .

- (Ejemplo-81). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,3 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,66 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,31 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 462 (M+H) $^+$ .
- 5 (Ejemplo-82). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,12 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,71 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 483 (M+H) $^+$ .
- 10 (Ejemplo-83). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,15 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 523 (M+H) $^+$ .
- 15 (Ejemplo-84). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 483 (M+H) $^+$ .
- 20 (Ejemplo-85). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,83 (d a,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 483 (M+H) $^+$ .
- 25 (Ejemplo-86). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,4 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,12 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,72 (d a,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 493 (M+H) $^+$ .
- (Ejemplo-87). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,76 (d a,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,32 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 482 (M+H) $^+$ .
- 30 (Ejemplo-88). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 6,98 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,13 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,69 (d a,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 483 (M+H) $^+$ .
- 35 (Ejemplo-89). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s a, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,10 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,68 (d a,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,22 (m, 9H). EM  $m/z$  (IEN) 456 (M+H) $^+$ .
- 40 (Ejemplo-90). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,2 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (s, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,11 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,64 (d a,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 471 (M+H) $^+$ .
- 45 (Ejemplo-91). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,9 (s a, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,56 (m, 3H), 2,47 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,87 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 383 (M+H) $^+$ .
- (Ejemplo-92). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,36 (m, 3H), 7,16 (s a, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,95 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,86 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 2,03 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,73 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,30 (dc,  $J = 12,0, 3,6$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 396 (M+H) $^+$ .
- 50 (Ejemplo-93). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,2 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,68 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,58 (s a, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,02 (s a, 3H), 1,75 (s a, 2H), 1,39 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 434 (M+H) $^+$ .
- (Ejemplo-94). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,0 (s a, 1H), 12,3 (m, 2H), 9,0 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,03 (m, 2H), 4,61 (m, 3H), 4,30 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,19 (m, 7H). EM  $m/z$  (IEN) 428 (M+H) $^+$ .
- 55 (Ejemplo-95). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,43 (m, 3H), 6,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,66 (d a,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,39 (s a, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,03 (m, 3H), 0,52 (m, 2H), 0,21 (s a, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 328 (M+H) $^+$ .
- 60 (Ejemplo-96). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,36 (m, 3H), 6,82 (m, 4H), 6,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,11 (s a, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,0 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 422 (M+H) $^+$ .
- 65 (Ejemplo-97). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,73 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (s a, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,95 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,73 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 415 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-98). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,29 (m, 8H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,94 (m, 5H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 364 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-99). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 6,78 (m, 3H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,86 (m, 5H), 1,33 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 408 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-100). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,02 (m, 5H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 442 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-101). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,19 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,89 (m, 5H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 448 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-102). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,88 (m, 5H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 448 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-103). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 4H), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,88 (m, 5H), 1,37 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 448 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-104). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,8 (s, 1H), 11,2 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,40 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 433 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-105). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,7 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 6,95 (m, 5H), 6,07 (s, 2H), 4,18 (m, 6H), 2,89 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 422 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-106). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,39 (m, 6H), 7,21 (m, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,54 (s a, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,61 (s a, 1H), 3,09 (s a, 1H), 2,84 (s a, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,32 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 428 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-107). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,55 (m, 1H), 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (s a, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,55 (d a,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,04 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,24 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 414 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-108). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,54 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,57 (d a,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 4,04 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,13 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 2,88 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,32 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 447 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-109). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (s a, 1H), 8,06 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,56 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,11 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 447 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-110). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,51 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,16 (s a, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,55 (d a,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 464 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-111). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,83 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (s a, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,96 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 432 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-112). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (s a, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,96 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 464 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-113). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,32 (m, 3H), 7,21 (s a, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,99 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,87 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 2,00 (t,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,74 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 1,36 (d,  $J = 9,5$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 395 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-114). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,81 (dd,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,99 (d,  $J$

= 6,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,85 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 1,96 (t,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,74 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 395 (M+H)<sup>+</sup>.

5 (Ejemplo-115). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,95 (s a, 2H), 4,51 (s a, 1H), 4,03 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,91 (m, 8H), 2,20 (s a, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 421 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Ejemplo-116). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 4H). EM  $m/z$  (IEN) 432 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-117). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,94 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,79 (d,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,20 (d,  $J = 25,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 288 (M+H)<sup>+</sup>.

15 (Ejemplo-118). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47-8,51 (m, 1H), 7,76 (td,  $J = 8,0, 0,8$  Hz 1H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Hz 1H), 7,37 (t,  $J = 8,0$  Hz 1H), 7,33 (s a, 2H), 7,2-7,28 (m, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,01 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,71-1,8 (m, 3H), 1,21-1,46 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 366 (M+H)<sup>+</sup>.

20 (Ejemplo-119). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48-8,53 (m, 2H), 7,3-7,38 (m, 3H), 7,2 (s, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,0 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,8-2,88 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,71-1,95 (m, 3H), 1,22-1,46 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 366 (M+H)<sup>+</sup>.

25 (Ejemplo-120). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46-8,52 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,26 (s a, 2H), 6,78 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,55 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,0 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,8-2,88 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 2H), 1,7-1,94 (m, 3H), 1,29-1,42 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 366 (M+H)<sup>+</sup>.

30 (Ejemplo-121). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 3,97 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,81 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,31 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91-1,59 (m, 9H), 1,30 (dc,  $J = 12,0, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 342 (M+H)<sup>+</sup>.

35 (Ejemplo-122). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,84 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,94 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,73 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 1,34 (c,  $J = 12,0$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 412 (M+H)<sup>+</sup>.

40 (Ejemplo-123). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,21 (s a, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,83 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,01 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,37 (dc,  $J = 12,0, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 432 (M+H)<sup>+</sup>.

45 (Ejemplo-124). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,84 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,93 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,73 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 1,34 (dc,  $J = 12,0, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 394 (M+H)<sup>+</sup>.

50 (Ejemplo-125). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,04$  Hz, 2H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,27-3,44 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 2H), 2,3-2,37 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 1,05-2,03 (m, 13H). EM  $m/z$  (IEN) 372 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo-126). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,01 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 4H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,7-1,81 (m, 6H), 1,22-1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 372 (M+H)<sup>+</sup>.

55 (Ejemplo-127). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,01 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,54-3,59 (m, 4H), 3,08-3,14 (m, 4H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 1H), 1,72-1,8 (m, 2H), 1,2-1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 388 (M+H)<sup>+</sup>.

60 (Ejemplo-128). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,3 (s a, 2H), 6,78 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,57 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,89-3,96 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,0-3,07 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 2H), 1,68-2,1 (m, 8H), 1,26-1,51 (m, 3H). EM  $m/z$  (IEN) 358 (M+H)<sup>+</sup>.

65 (Ejemplo-129). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (m, 4H), 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,09 (s a, 2H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,91 (s a, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,14 (m, 5H), 1,27 (m, 9H). EM  $m/z$  (IEN) 420 (M+H)<sup>+</sup>.

- (Ejemplo-130). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62 (m, 4H), 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 432 (M+H) $^+$ .
- 5 (Ejemplo-131). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,79 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,00 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 432 (M+H) $^+$ .
- 10 (Ejemplo-132). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (m, 2H), 7,20 (s a, 2H), 7,08 (m, 4H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,00 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 382 (M+H) $^+$ .
- 15 (Ejemplo-133). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,46 (m, 2H), 6,37 (m, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,00 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,96 (m, 5H), 1,35 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 424 (M+H) $^+$ .
- 20 (Ejemplo-134). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 6,76 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,59 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,00 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,85 (m, 8H), 1,92 (in, 5H), 1,34 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 407 (M+H) $^+$ .
- 25 (Ejemplo-135). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,55 (s a, 2H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,94-7,98 (m, 2H), 6,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,03 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,88-2,94 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,7-21,78 (m, 2H), 1,2-1,39 (m, 3H). EM  $m/z$  (IEN) 371 (M+H) $^+$ .
- 30 (Ejemplo-136). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,2 (s a, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,7-2,01 (m, 5H), 1,27-1,39 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 384 (M+H) $^+$ .
- 35 (Ejemplo-137). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ), 7,20 (s a, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,00 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,84 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,01 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,37 (dc,  $J = 12,4, 3,6$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 400 (M+H) $^+$ .
- 40 (Ejemplo-138). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ), 7,20 (s a, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,84 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 2,01 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,89-1,72 (m, 6H), 1,33 (dc,  $J = 12,0, 3,6$  Hz, 2H), 0,84 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). EM  $m/z$  (IQPA) 330 (M+H) $^+$ .
- 45 (Ejemplo-139). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ), 7,20 (s a, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,88 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,73 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,31 (m, 4H), 0,87 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). EM  $m/z$  (IQPA) 344 (M+H) $^+$ .
- 50 (Ejemplo-140). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,55 (m, 1H), 7,48 (dd,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (s a, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 4,00 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,88 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,10 (t,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 1,37 (dc,  $J = 12,4, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 432 (M+H) $^+$ .
- 55 (Ejemplo-141). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ), 7,19 (s a, 2H), 6,76 (d,  $J = 8,4, \text{Hz}$ , 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,05 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,88-1,63 (m, 10H), 1,47 (m, 1H), 1,36-1,10 (m, 5H), 0,83 (m, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 370 (M+H) $^+$ .
- 60 (Ejemplo-142). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (s a, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,00 (s a, 2H), 3,97 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,86 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,20 (t,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,26 (dc,  $J = 11,6, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 432 (M+H) $^+$ .
- 65 (Ejemplo-143). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,25-7,12 (m, 5H), 6,76 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,53 (s a, 2H), 2,86 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 2,04 (t,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 1,36 (dc,  $J = 12,0, 3,6$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 400 (M+H) $^+$ .
- 60 (Ejemplo-144). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20 (s a, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,87 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 2,24 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,41-1,25 (m, 10H), 0,86 (m, 3H). EM  $m/z$  (IQPA) 358 (M+H) $^+$ .
- 65 (Ejemplo-145). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,46-7,49 (m, 1H), 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,24 (s a, 2H), 7,04 (dd,  $J = 4,8, 1,2$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,82-2,9 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,69-2,0 (m, 5H), 1,28-1,4 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 370 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo-146). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,35(t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,23 (s a, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,8, 0,8$  Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,98 (s a, 2H), 3,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,25 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 392 (M+H) $^+$ .

5 (Ejemplo-147). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,41 (m, 1H), 7,33 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 7,09 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,98 (s a, 2H), 3,95 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,59 (s a, 2H), 2,86 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 2,03 (t,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,74 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,32 (dc,  $J = 12,0, 2,8$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 400 (M+H) $^+$ .

10 (Ejemplo-148). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,37 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,78 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,07 (s a, 2H), 4,01 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,83 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,00 (t,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,37 (dc,  $J = 12,4, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 418 (M+H) $^+$ .

15 (Ejemplo-149). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,40 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,80 (dd,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,23 (s a, 2H), 4,01 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,84 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 1,97 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,74 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,34 (dc,  $J = 12,4, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 382 (M+H) $^+$ .

20 (Ejemplo-150). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,49 (m, 2H), 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,21 (s a, 2H), 6,77 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,99 (s a, 2H), 3,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,85 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,02 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,35 (dc,  $J = 12,0, 3,2$  Hz, 2H). EM  $m/z$  (IQPA) 418 (M+H) $^+$ .

25 (Ejemplo-151). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,0 (s, 1H), 7,42 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,31 (s a, 2H), 6,8 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4-4,12 (m, 1H), 4,04 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,7-3,76 (m, 2H), 3,15-3,2 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 2,61-2,7 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,06-1,3 (m, 5H), 0,82-0,94 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 371 (M+H) $^+$ .

30 (Ejemplo-152). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,0 (s, 1H), 7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,26 (s a, 2H), 7,06 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,0 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,77-2,84 (m, 2H), 1,7-2,05 (m, 5H), 1,22-1,36 (m, 2H). EM  $m/z$  (IEN) 369 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo 153)

35 5-[4-(3-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

Etapas 1: Ácido 4-(3-clorobencil)ciclohexanocarboxílico

40 En un vaso de precipitados de 50 ml, se añadió polvo fino de Zn (3,6 g; 54 $^\circ$ mmol) a HCl 1 N y la mezcla se agitó con una varilla de vidrio. Los extractos acuosos se retiraron por decantación y los sólidos se añadieron a una mezcla de ácido trans-4-(3-clorobenzoil)ciclohexano-1-carboxílico (718 mg; 2,69 $^\circ$ mmol) en 30 ml de ácido fórmico. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos de color blanco se retiraron por filtración y se aclararon con éter dietílico. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en 40 ml de una mezcla de éter dietílico y agua (1:1). Los extractos orgánicos se separaron y los extractos acuosos se extrajeron de nuevo con 20 ml de éter dietílico, 2 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite en bruto. 550 mg (rendimiento en bruto del 81 %).

50 Etapas 2: [4-(3-Clorobencil)ciclohexil]metanol

Se enfrió ácido 4-(3-clorobencil)ciclohexanocarboxílico (550 mg; 2,2 $^\circ$ mmol) a 0  $^\circ\text{C}$  en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro en flujo de nitrógeno y se añadió BH<sub>3</sub> THF durante 5 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas, la mezcla se enfrió a 0  $^\circ\text{C}$  y se inactivó con adiciones lentas de NH<sub>4</sub>Cl sat. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió agua para disolver los precipitados. La mezcla se extrajo 3 veces con 20 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando metanol al 1-5 % en gradiente de diclorometano para obtener 173 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 33 %).

60 Etapas 3: 2-[4-(3-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo

Se añadió [4-(3-clorobencil)ciclohexil]-metanol (150 mg; 0,63 $^\circ$ mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (33 mg; 0,82 $^\circ$ mmol) en 3 ml de dimetilformamida a 0  $^\circ\text{C}$ . Después de 2 horas, la mezcla se añadió a una mezcla de 2,6-difluorobenzonitrilo (88 mg; 0,63 $^\circ$ mmol) en 2 ml de dimetilformamida a 0  $^\circ\text{C}$ . Después de 16 horas la mezcla se inactivó con 5 g de hielo. La mezcla acuosa se extrajo con 15 ml de acetato de etilo, 5 veces. Los acetatos de etilo combinados se lavaron con 5 ml de agua, 6 veces, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5-15 % en gradiente de hexanos para proporcionar 173 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 77 %).

Etapas 4: 5-[4-(3-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (Método F)

Se calentó 2-[4-(3-clorobencil)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (150 mg; 0,42°mmol) a 135 °C en presencia de carbonato de guanidina (76 mg; 0,42°mmol) en 1,5 ml de dimetilacetamida. Después de 6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2 ml de agua. Después de 30 minutos los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se purificaron por la trituración usando una mezcla 3:1 de alcohol etílico y agua. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (128 mg; rendimiento del 76 %).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (s a, 2H), 6,75 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,92 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,03 (m, 4H). EM m/z (IEN) 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 154

5-[4-(2-Fluorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

Etapas 1: Éster metílico del ácido 4-(2-fluorobenzoi)ciclohexanocarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 1 boca secado en el horno, con condensador de reflujo y barra de agitación, se calentó ácido trans-4-carbometoxiciclohexano-1-carboxílico (840 mg; 4,5°mmol) a reflujo en presencia de 15 ml de cloruro de tionilo. Después de 3 horas de calentamiento a reflujo, la mezcla se enfrió a 40 °C en flujo de nitrógeno y el exceso de cloruro de tionilo se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en 5 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió a una mezcla a 0 °C de yoduro de 2-fluorofenilcinc (9,0 ml; 4,5°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (272 mg; 0,2°mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 6 ml de HCl 1 N y se introdujo acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron y los extractos acuosos se extrajeron de nuevo con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El material se purificó a través de un lecho de gel de sílice ultrarrápido (10:1) usando acetato de etilo al 15 % en hexanos isocrático para proporcionar 800 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 67 %).

Etapas 2: Éster metílico del ácido 4-(2-fluorobencil)ciclohexanocarboxílico (Método G)

En un vial de 18 ml con barra de agitación y éster metílico del ácido 4-(2-fluorobenzoi)ciclohexanocarboxílico (333 mg; 1,2°mmol), se enfrió ácido trifluoroacético (4 ml) a 0 °C y se añadió trietilsilano (700 mg; 6,0°mmol) durante 1 minuto. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la mezcla se concentró al vacío y se redujo a la mitad de su volumen. La mezcla se vertió en solución de KOH frío y el pH se ajustó adicionalmente a pH ~6. La mezcla acuosa se extrajo con 5 ml de acetato de etilo, 3 veces. El acetato de etilo combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El aceite en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida (20:1) con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos para proporcionar 250 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 83 %).

Etapas 3: [4-(2-Fluorobencil)ciclohexil]metanol (Método H)

En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml seco, se suspendió hidruro de litio y aluminio (150 mg; 4,0°mmol) en tetrahidrofurano seco a 0 °C en flujo de nitrógeno. Se añadió éster metílico del ácido 4-(2-fluorobencil)ciclohexanocarboxílico durante 2 minutos y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 0,15 ml de agua a 0 °C. Después de 20 minutos, se añadieron 0,15 ml de NaOH al 15 %. Finalmente, se añadieron 0,45 ml de agua y continuaron en agitación a 0 °C durante 20 minutos. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se aclaró dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (13:1) y se eluyó con acetato de etilo al 10-15 % en hexanos para proporcionar 161 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 73 %).

Etapas 4: 2-Fluoro-6-[4-(2-fluorobencil)ciclohexilmetoxi]benzonitrilo

En un vial de 18 ml, se suspendió hidruro de sodio en 2 ml de dimetilformamida seca y se enfriaron 0 °C en flujo de nitrógeno. Se añadió 4-(2-Fluorobencil)ciclohexilmetanol (155 mg; 0,7°mmol) durante 2 minutos y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se añadió a una mezcla a 0 °C de 2,6-difluorobenzonitrilo (97 mg; 0,7°mmol) en 2 ml de dimetilformamida durante 1 minuto y la mezcla continuó en agitación 2 horas adicionales. La mezcla se inactivó sobre 10 g de hielo y se extrajo 3 veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 5 veces con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se obtuvo un aceite incoloro y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20:1) con acetato de etilo al 0-5 % en hexanos para proporcionar 233 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 98 %).

## Etapa 5: 5-[4-(2-Fluorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

La ciclación de 2-fluoro-6-[4-(2-fluorobencil)ciclohexilmetoxi]benzonitrilo (225 mg; 0,66°mmol) y carbonato de guanidina (119 mg; 0,66°mmol) se realizó usando el Método F. El material se purificó usando trituración en alcohol etílico. Los sólidos se recogieron por filtración. Se obtuvo el compuesto del título. (130 mg; rendimiento del 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97 (s a, 2H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,06 (m, 4H). EM *m/z* (IQPA) 381 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 155

5-[1-(2-Fluorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina.

Etapa 1: Éster etílico del ácido 1-(2-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico. - (Método A).

Se añadió 1-fluoro-2-yodobenceno (0,58 ml, 5,0°mmol) a una mezcla de isonipeotato de etilo (1,2 ml, 7,5°mmol), carbonato potásico (1,4 g, 10°mmol), L-prolina (0,12 g, 1°mmol) y yoduro de cobre (0,095 g, 0,5°mmol) en 4 ml de dimetilsulfóxido. La reacción se agitó a 90 °C durante 48 horas. La mezcla se vertió en una solución de agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (10 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener la mezcla en crudo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando EtOAc/hexano (sistema de gradiente), para obtener éster etílico del ácido 1-(2-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico (0,325 g, rendimiento del 26 %).

Etapa 2: 1-(2-Fluorofenil)piperidin-4-il]metanol. - (Método B).

Se disolvió éster etílico del ácido 1-(2-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico (0,3 g, 1,2°mmol) en 1,5 ml de metanol. Se añadió borohidruro de sodio (0,45 g, 12,0°mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Se añadieron 2,4°mmol adicionales de borohidruro de sodio a la mezcla y se agitó a 40 °C. Después de 18 horas, se agitó cloruro de amonio (1,5 ml) enfriándose a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en una solución de agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (10 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener 1-(2-fluoro-fenil)piperidin-4-il]metanol (0,19 g, rendimiento del 76 %).

Etapa 3: 2-Fluoro-6-[1-(2-fluorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]benzonitrilo. - (Método C).

A una suspensión fría (hielo-agua) de hidruro de sodio (0,044 g, 1,1°mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le añadió una solución de 1-(2-fluorofenil)piperidin-4-il]metanol (0,19 g, 0,91°mmol) en DMF anhidra (2 ml) durante 11 minutos. Después de que se dejara calentar a temperatura ambiente durante 2 horas, esta solución se añadió a una solución agitada fría (hielo-agua) de 2,6-difluorobenzonitrilo (0,14 g, 1,0°mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua con agitación vigorosa y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío 1,5 horas para proporcionar 2-fluoro-6-[1-(2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi]benzonitrilo (0,190 g, rendimiento del 63 %).

Etapa 4: 5-[1-(2-Fluorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina. - (Método D).

Se calentaron 2-fluoro-6-[1-(2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi]benzonitrilo (0,19 g, 0,58°mmol) y carbonato de guanidina (0,12 mg, 0,64°mmol) a 140 °C en dimetilacetamida durante 4 horas, después se volvieron a enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agitó durante 45 minutos, se filtró, se trituró con etanol y se filtró. Los sólidos se secaron para proporcionar 70 miligramos de 5-[1-(2-fluorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (rendimiento del 33 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,04-7,14 (m, 3H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,07 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 11 Hz, 2H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,89 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H). EM *m/z* (IQPA) 368 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 156

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (s a, 1H), 1,75 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,36 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 423 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 157

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,00 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,89 (s a, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 423 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 158

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,79 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,08 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 393 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 159

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (tt, *J* = 56, 4,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,71 (dt, *J* = 16,4, 4 Hz, 2H), 2,18 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 339 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 160

15 5-[1-(2-Fluoro-6-trifluorometilbencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,52-7,62 (m, 4H), 7,38-7,42 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,09 (t, *J* = 11 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 450 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 161

20 5-[1-(2-Cloro-6-fluorobencil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,56 (s, 1H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 3,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,14 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,23-1,89 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 416 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 162

30 5-[4-(2,6-Difluorofenoxi)ciclohexilmetoxi]-quinazolina-2,4-diamina

Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-hidroxyciclohexanocarboxílico

35 Se calentó ácido 4-hidroxyciclohexanocarboxílico (5 g, 34,5<sup>o</sup>mmol) a reflujo durante 16 horas en presencia de 50 ml de alcohol etílico y 2 ml de ácido sulfúrico. El volumen de la reacción se redujo a la mitad de su volumen a presión reducida y la mezcla se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. La mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo, 3 veces, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite en bruto incoloro. (5,9 g; rendimiento del 100 %).

Etapa 2: Éster etílico del ácido 4-(2,6-Difluorofenoxi)ciclohexanocarboxílico

40 Se agitaron éster etílico del ácido 4-hidroxyciclohexanocarboxílico (300 mg; 1,7<sup>o</sup>mmol), trifenilfosfina (1 g; 4,2<sup>o</sup>mmol) y 2,6-difluorofenol (340 mg; 2,6<sup>o</sup>mmol) en tolueno anhidro y se enfriaron a 0 °C en flujo de nitrógeno. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (2 ml; 4,3<sup>o</sup>mmol) a la mezcla durante 1 minuto y se calentó a temperatura ambiente. La reacción continuó durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con 5 ml con acetato de etilo, 4 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo oleoso se trituró con éter dietílico y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5-20 % en hexanos para proporcionar 162 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 34 %).

50 Etapa 3: [4-(2,6-Difluorofenoxi)ciclohexil]metanol

55 Se preparó éster etílico del ácido 4-(2,6-difluorofenoxi)ciclohexanocarboxílico (155 mg, 0,55<sup>o</sup>mmol) usando el Método H con hidruro de litio y aluminio (150 mg; 3,95<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C en flujo de nitrógeno. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando metanol al 2 % en diclorometano para proporcionar 109 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 82 %).

Etapa 4: 2-[4-(2,6-Difluorofenoxi)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (Método I)

60 Se combinaron 4-(2,6-difluorofenoxi)ciclohexilmetanol (100 mg; 0,4<sup>o</sup>mmol) y 2,6-difluorobenzonitrilo en 3 ml de dimetilformamida en flujo de nitrógeno y se enfriaron a 0 °C. Se añadió t-butoxido de potasio (56 mg; 1,2<sup>o</sup>mmol) en porciones. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 horas la reacción se inactivó con 3 ml de agua y la mezcla se extrajo con 8 ml de acetato de etilo, 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 8 ml de agua, 5 veces, una vez con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 0-20 % en hexanos para proporcionar 95 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 66 %).

Etapas 5: 5-[4-(2,6-Difluorofenoxi)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

La ciclación de 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo se realizó usando el Método F (95 mg; 0,26°mmol) y carbonato de guanidina (43 mg; 0,26°mmol) en 1,5 ml de dimetilacetamida. El material se purificó usando sílice de fase inversa C18 y acetonitrilo al 0-100 % en gradiente de agua para proporcionar 9 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 9 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 6,77 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,96 (s a, 2H), 5,7 (s, 1H), 4,02 (m, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,62 (m, 4H). EM *m/z* (IEN) 401 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 163

5-[1-(2-Clorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina.

Etapas 1: Éster etílico del ácido 1-(2-clorofenil)piperidin-4-carboxílico.

Se hizo reaccionar 1-cloro-2-yodobenceno (0,63 ml, 5,0°mmol) a través del Método A para producir éster etílico del ácido 1-(2-clorofenil)piperidin-4-carboxílico (0,32 g, rendimiento del 24 %).

Etapas 2: 1-(2-Clorofenil)piperidin-4-il]metanol. - (Método E)

Se añadió éster etílico del ácido 1-(2-clorofenil)piperidin-4-carboxílico (0,32 g, 1,2°mmol) en 6,9 ml de tetrahidrofurano gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,5 g, 13°mmol) en 6,9 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. La reacción se agitó durante tres horas. La reacción se inactivó con 0,5 ml de agua durante 20 minutos, 0,5 ml de hidróxido de sodio al 15 % durante 20 minutos y 1,5 ml de agua durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con 15 ml de acetato de etilo durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró al vacío para producir 1-(2-clorofenil)piperidin-4-il]metanol (0,2 g, rendimiento del 74 %).

Etapas 3: 2-[1-(2-Clorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo.

A una suspensión fría (hielo-agua) de hidruro de sodio (0,043 g; 1,1°mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le añadió una solución de 1-(2-cloro-fenil)-piperidin-4-il]metanol (0,20 g; 0,89°mmol) en DMF anhidra (2 ml) durante 11 minutos. Después de dejar que se calentara a temperatura ambiente durante 2 horas, esta solución se añadió a una solución agitada fría (hielo-agua) de 2,6-difluorobenzonitrilo (0,14 g; 0,97°mmol) en DMF anhidra (1 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en una solución de agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (10 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener 2-[1-(2-clorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (0,280 g, rendimiento del 78 %).

Etapas 4: 5-[1-(2-Clorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina.

Se calentaron 2-[1-(2-clorofenil)piperidin-4-ilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (0,28 g; 0,81°mmol) y carbonato de guanidina (0,293 mg; 1,6°mmol) a 140 °C en dimetilacetamida durante 2 días, después se enfriaron de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agitó durante 45 minutos, se filtró, se trituró con etanol y se filtró. Los sólidos se secaron para proporcionar 90 miligramos de 5-[1-(2-clorofenil)-piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (rendimiento del 29 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,16-7,41 (m, 4H), 7,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,70 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,08 (a, 1H), 1,9 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,52-1,55 (m, 2H). EM *m/z* (IEN) 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 164

5-[4-(2-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

Etapas 1: Ácido 4-(2-clorobencil)ciclohexanocarboxílico

La reacción del ácido trans-4-(2-clorobenzoil)ciclohexano-1-carboxílico (300 mg; 1,12°mmol) y trietilsilano (654 mg; 5,62°mmol) se realizó usando el Método G en 4 ml de ácido trifluoroacético. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (118 mg; rendimiento del 42 %).

Etapas 2: 4-(2-Clorobencil)ciclohexilmetanol

La reacción del ácido 4-(2-clorobencil)ciclohexanocarboxílico (115 mg; 0,48°mmol) e hidruro de litio y aluminio (100 mg; 2,64°mmol) se realizó usando el Método H en 5 ml de tetrahidrofurano. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10-50 % en gradiente de hexanos para proporcionar 73 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 67 %).

Etapas 3: 2-[4-(2-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo

La reacción de 4-(2-clorobencil)ciclohexilmetanol (68 mg; 0,28°mmol) y 2,6-difluorobenzonitrilo (40 mg; 0,28°mmol) se realizó usando el Método I con t-butóxido de potasio (35 mg; 0,31°mmol) en 1,5 ml de dimetilformamida. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 100 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento del 100 %).

Etapa 4: 5-[4-(2-Clorobencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

La ciclación de 2-[4-(2-clorobencil)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (100 mg; 0,28°mmol) se realizó usando el Método F usando carbonato de guanidina (100 mg; 0,55°mmol) en 1,5 ml de dimetilacetamida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. (88 mg; rendimiento del 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,27 (m, 7H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,97 (s a, 2H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,06 (m, 4H). EM m/z (IEN) 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 165

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,37 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,00 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,86 (s a, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EM m/z (IEN) 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 166

5-[1-(4-Trifluorometilfenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

Etapa 1: [1-(4-Trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metanol

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-carboxílico (0,35 g, 1,2°mmol) a través del Método E para producir 280 miligramos de [1-(4-trifluorometilfenil)-piperidin-4-il]metanol (rendimiento del 93 %).

Etapa 2: 2-Fluoro-6-[1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ilmetoxi]benzonitrilo.

Se hizo reaccionar [1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-il]metanol (0,28 g, 1,1°mmol) a través del Método C para producir 250 miligramos de 2-fluoro-6-[1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ilmetoxi]benzonitrilo (rendimiento del 61 %).

Etapa 3: 5-[1-(4-Trifluorometilfenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina.

Se hizo reaccionar 2-fluoro-6-[1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ilmetoxi]benzonitrilo (0,11 g, 0,29°mmol) a través del Método D durante 6 horas y produjo 100 miligramos de 5-[1-(4-trifluorometilfenil)piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,16 (a, 1H), 1,87 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,36-1,45 (m, 2H). EM m/z (IEN) 419 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 167

5-[4-(4-Clorofenil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina.

Etapa 1: [4-(4-Clorofenil)ciclohexil]metanol

Se hizo reaccionar ácido 4-(4-clorofenil)ciclohexanocarboxílico (0,35 g, 1,5°mmol) a través del Método E durante 72 horas. El sólido se vertió en una solución de agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (10 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener [4-(4-clorofenil)ciclohexil]metanol (0,210 g, rendimiento del 64 %).

Etapa 2: 2-[4-(4-Clorofenil)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo

Se hizo reaccionar [4-(4-clorofenil)ciclohexil]metanol (0,21 g, 0,93°mmol) a través del Método C para producir 150 miligramos de 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexilmetoxi]-6-fluoro-benzonitrilo (rendimiento del 47 %).

Etapa 3: 5-[4-(4-Clorofenil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

Se hizo reaccionar 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexilmetoxi]-6-fluorobenzonitrilo (0,075 g, 0,22°mmol) a través del Método D para producir 65 miligramos de 5-[4-(4-clorofenil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (78 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22-7,35 (m, 7H), 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,00 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,84-1,97 (m, 5H), 1,46-1,52 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 3H). EM m/z (IEN) 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 168

## 5-[4-(2-Metoxibencil)-ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

## Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-(2-metoxibenzoil)ciclohexanocarboxílico

- 5 En un matraz de fondo redondo de 1 boca secado en el horno, con condensador de reflujo y barra de agitación, se calentó ácido trans-4-carbometoxiciclohexano-1-carboxílico (1,11 g; 5,4°mmol) a reflujo en presencia de 30 ml de cloruro de tionilo. Después de 3 horas de calentamiento a reflujo, la mezcla se enfrió a 40 °C en flujo de nitrógeno y el exceso de cloruro de tionilo se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en 5 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió a una mezcla a 0 °C de yoduro 2-metoxifenilcinc (11,0 ml; 5,4°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
- 10 (90 mg; 0,08°mmol) en 2,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 6 ml de HCl 1 N y se introdujo acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron y los extractos acuosos se extrajeron de nuevo con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El material se purificó a través de un lecho de sílice ultrarrápido (10:1) usando acetato de etilo al 15 % en hexanos isocrático para proporcionar
- 15 900 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 64 %).

## Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-(2-metoxibencil)ciclohexanocarboxílico

- 20 En un matraz de 100 ml con barra de agitación y éster metílico del ácido 4-(2-metoxibenzoil)ciclohexanocarboxílico (900 mg; 3,26°mmol), se enfrió ácido trifluoroacético (10 ml) a 0 °C y se añadió trietilsilano (2 g; 16,3°mmol) durante 1 minuto. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la mezcla se concentró al vacío y se redujo a la mitad de su volumen. La mezcla se vertió en una solución de agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (10 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (40 ml), salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener la mezcla en
- 25 crudo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando EtOAc/hexano (sistema de gradiente), para obtener éster metílico del ácido 4-(2-metoxibencil)ciclohexanocarboxílico (0,78 g, rendimiento del 91 %).

## Etapa 3: [4-(2-Metoxibencil)ciclohexil]metanol

- 30 Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 4-(2-metoxibencil)ciclohexanocarboxílico (0,78 g, 3,0°mmol) a través del Método E para producir 210 miligramos de [4-(2-metoxibencil)ciclohexil]metanol (rendimiento del 30 %).

## Etapa 4: 2-Fluoro-6-[4-(2-metoxibencil)ciclohexilmetoxi]benzonitrilo

- 35 A una suspensión fría (hielo-agua) de hidruro de sodio (0,043 g; 1,1°mmol) en DMF anhidra (1,4 ml) se le añadió una solución de [4-(2-metoxibencil)ciclohexil]metanol (0,21 g, 0,9°mmol) en DMF anhidra (1,4 ml) durante 11 minutos. Después de dejar que se calentara a temperatura ambiente durante 2 horas, esta solución se añadió a una solución agitada fría (hielo-agua) de 2,6-difluorobenzonitrilo (0,14 g; 0,99°mmol) en DMF anhidra (1,4 ml) y se la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en una solución de agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (10 ml, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío para purificarse por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, usando EtOAc/hexano (sistema de gradiente), para obtener 2-fluoro-6-[4-(2-metoxibencil)ciclohexilmetoxi]benzonitrilo (0,09 g, rendimiento del 28 %).
- 40

- 45 Etapa 5: 5-[4-(2-Metoxibencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina

- Se hizo reaccionar 2-fluoro-6-[4-(2-metoxibencil)ciclohexilmetoxi]benzonitrilo (0,09 g, 0,3°mmol) a través del Método D para producir 27 miligramos de 5-[4-(2-metoxibencil)ciclohexilmetoxi]quinazolina-2,4-diamina (23 %).
- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,81 (a, 2H), 1,68 (a, 2H), 1,5 (a, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,01-1,04 (m, 4H). EM m/z (IEN) 394 (M+H)<sup>+</sup>.

- 55 Éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciano-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxílico. En un matraz de fondo redondo, se suspendió hidruro de sodio (60 %) (2,40 g; 60°mmol) en DMF (25 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1-Boc-piperazina (9,53 g; 50,6°mmol) en pequeñas porciones a la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y después se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió 2,6-difluorobenzonitrilo (8,57 g; 60°mmol) a la mezcla de reacción en DMF (10 ml) durante 45 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de
- 60 reacción se vertió en hielo-agua (250 ml) y se agitó. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua. Y después se secó al vacío para producir el compuesto del título (11,65 g; rendimiento del 75 %).

## Ejemplo 219

- 65 Éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diaminoquinazolin-5-il)piperazina-1-carboxílico (Método A). En un recipiente de reacción, se suspendieron éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciano-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxílico (613,7 mg;

2°mmol) y carbonato de guanidina (360,6 mg; 2°mmol) en 2 ml DMA. La mezcla de reacción se calentó a 145 °C durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 4 ml de agua y se agitaron durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua y acetato de etilo y se secó al vacío para producir 278,4 mg (rendimiento del 40 %) del compuesto del título.

#### Ejemplo 220

5-Piperazin-1-ilquinazolina-2,4-diamina. En un recipiente de reacción, se agitó éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diaminoquinazolin-5-il)piperazina-1-carboxílico (102,8 mg; 0,3°mmol) en metanol (2 ml) y se añadió HCl 2 N en éter (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con metanol para proporcionar 45 mg del compuesto del título en forma de la sal de HCl (rendimiento del 54 %). Para formar la base libre, la sal de HCl (3,66 g; 13°mmol) se disolvió en agua (20 ml) y se añadió NaOH 1 M (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el sólido se agitó en solución de salmuera y el sólido se recogió por filtración al vacío para producir 192 mg del compuesto del título (rendimiento del 68 %).

Reacción con cloruros de benzoílo o cloruros de sulfonilo. En un vial de 8 ml, se hinchó PS-NMM (200 mg, 0,4°mmol) en DMF seca (4 ml) y se añadió 5-piperazin-1-ilquinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) al vial. Se añadió el cloruro de benzoílo o el cloruro de sulfonilo (0,41°mmol) y el vial se puso sobre un agitador durante 16 horas. Se añadió PS-Trisamina (112 mg; 0,4°mmol) y se agitó durante 2 horas. La resina se recogió por filtración al vacío y el disolvente se retiró al vacío de los filtrados. Se agitó etanol/NaOH 1 N (2:1) con el material y el sólido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para producir los productos deseados.

Reacción con cloruros o bromuros de bencilo. El mismo procedimiento que anteriormente excepto por el calentamiento a 47 °C durante 96 horas sobre el agitador y que los sólidos se trituraron con etanol solamente.

#### Ejemplo 169

##### 5-(4-Bencil-piperazin-1-il)-quinazolina-2,4-diamina

En un vial de 20 ml con barra de agitación, se añadió trietilamina (40 mg; 0,4°mmol) a una mezcla de 5-Piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de bencilo (45 mg; 0,27°mmol) en N,N-dimetilformamida y se calentaron a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con 1 ml de NaOH 1 N y después de 1,5 horas los sólidos se recogieron por filtración y se trituraron con etanol para obtener 43,1 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 64 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,99 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,26 (c, J = 11,2, 9,2 Hz, 2H). EMIEN +334,6 m/z

#### Ejemplo 170

##### 5-[4-(2-Metil-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina (Método de la Resina)

Se agitó 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) durante 96 horas a 47 °C en presencia de 3-(Morfolino)propilpoliestireno sulfonamida (PS-NMM) (160 mg; 0,4°mmol) y bromuro de o-metilbencilo (68,5 mg; 0,37°mmol) en 4 ml de N,N-dimetilformamida. Después se añadió tris-(2-aminoetil)aminometilpoliestireno (PS-Trisamina) (112 mg; 0,4°mmol) a la mezcla y continuó en agitación 2 horas adicionales. Las resinas se retiraron por filtración y se aclararon con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con NaOH 1 N con etanol. Los sólidos se recogieron por filtración para producir 47,9 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 69 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,3 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,03 (d a, J = 10,8 Hz, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,36 (m, 5H). EMIEN +349,7 m/z

#### Ejemplo 171

##### 5-[4-(2-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 2-clorobencilo (76 mg; 0,37°mmol) para obtener 46,6 mg. (Rendimiento del 63 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (s, 1H), 10,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (d a, J = 10,8 Hz, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,41 (m, 2H). EMIEN +369,2 m/z

#### Ejemplo 172

##### 5-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 3-clorobencilo (76 mg; 0,37°mmol) para obtener 49,5 mg. (Rendimiento del 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,03 (d a, J = 10,8 Hz, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,31 (m, 2H). EMIEN +369,2 m/z

5

Ejemplo 173

5-[4-(4-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

10 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 4-clorobencilo (59,6 mg; 0,37°mmol) para obtener 49,5 mg. (Rendimiento del 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,03 (d a, J = 10,8 Hz, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,29 (m, 2H). EMIEN +369,2 m/z

15

Ejemplo 174

5-[4-(2,4-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

20 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2,4-diclorobencilo (72,3 mg; 0,37°mmol) para obtener 48,3 mg. (Rendimiento del 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7:16 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,02 (d a, J = 10,8 Hz, 3H), 2,90 (m, 4H), 2,41 (m, 2H). EMIEN +403,5 m/z

25

Ejemplo 175

5-[4-(3,4-Dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

30 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 3,4-diclorobencilo (72,3 mg; 0,37°mmol) para obtener 55,8 mg. (Rendimiento del 69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,02 (d a, J = 10,8 Hz, 3H), 2,90 (m, 3H), 2,31 (m, 2H). EMIEN +403,5 m/z

35

Ejemplo 176

5-[4-(2-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

40 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-Piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo (69,9 mg; 0,37°mmol) para obtener 35,3 mg. (Rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,5 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 3,64 (s, 2H), 3,03 (d a, J = 10,8 Hz, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,34 (m, 2H). EMIEN +353,6 m/z

Ejemplo 177

45

5-[4-(2,4-Difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (76,6 mg; 0,37°mmol) para obtener 65 mg. (Rendimiento del 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,02 (d a, J = 10,8 Hz, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,33 (m, 2H). EMIEN +371,5 m/z

50

Ejemplo 178

5-[4-(2-Trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

55

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 2-(trifluorometoxi)bencilo (94,4 mg; 0,37°mmol) para obtener 45,5 mg. (Rendimiento del 54 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (s a, 1H), 10,0 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,04 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,36 (t, J = 11,2 Hz, 2H). EMIEN +419,5 m/z

60

Ejemplo 179

5-[4-(4-Trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

65

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo (94,4 mg; 0,37°mmol) para obtener 17,2 mg. (Rendimiento del 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,6 (s a, 1H), 10,0 (s a, 1H), 9,01 (s a, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,04 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,36 (m, 2H). EMIEN +419,8 m/z

5

## Ejemplo 180

## 5-[4-(3-Trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

10 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo (94,4 mg; 0,37°mmol) para obtener 58,9 mg. (Rendimiento del 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,0 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,04 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,32 (m, 2H). EMIEN +419,8 m/z

## 15 Ejemplo 181

## 5-(4-Naftalen-1-ilmetil-piperazin-1-il)-quinazolina-2,4-diamina

20 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y 1-(clorometil)naftaleno (65,4 mg; 0,37°mmol) para obtener 44,7 mg. (Rendimiento del 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,0 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,0 (m, 6H), 2,38 (m, 2H). EMIEN +385,7 m/z

## 25 Ejemplo 182

## 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-quinazolina-2,4-diamina

30 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 3,4-metilendioxibencilo (63,1 mg; 0,37°mmol) para obtener 37,5 mg. (Rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,65 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,99 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,24 (t, J = 11,2 Hz, 2H). EMIEN +379,7 m/z

## 35 Ejemplo 183

## 5-[4-(2-Fluoro-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

40 En un vial de 8 ml con barra de agitación, se añadió trietilamina (40 mg; 0,4°mmol) a una mezcla de 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y bromuro de 2-fluoro-3-metilbencilo (54 mg; 0,27°mmol) en dimetilformamida y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con 1 ml de NaOH 1 N y después de 1,5 horas los sólidos se recogieron por filtración y se trituraron con etanol para obtener 37 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 51 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 5,90 (s a, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,98 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,313 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H). EMIEN +367,6 m/z

45

## Ejemplo 184

## 50 [4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-fenil-metanona

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de benzoilo (57,6 mg; 0,41°mmol) para obtener 21,3 mg. (Rendimiento del 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,14 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,59 (s a, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,77 (m, 2H). EMIEN +349,7 m/z

55

## Ejemplo 185

## 60 [4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-p-tolil-metanona

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de p-toluoilo (63,4 mg; 0,41°mmol) para obtener 29,5 mg. (Rendimiento del 41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,14 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,58 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,11 (m, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). EMIEN +363,8 m/z

65

## Ejemplo 186

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-m-tolil-metanona

5 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de m-toluoilo (63,4 mg; 0,41°mmol) para obtener 24,6 mg. (Rendimiento del 34 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (s a, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,5 (s a, 1H), 3,7 (s a, 1H), 3,08 (s a, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

10 EMIEN +363,8 m/z

## Ejemplo 187

(2-Cloro-fenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

15 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2-clorobenzoilo (71,8 mg; 0,41°mmol) para obtener 34,1 mg. (Rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 8:5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,57 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,02 (m, 3H), 2,78 (m, 2H). EMIEN +384,3 m/z

20

## Ejemplo 188

(4-Cloro-fenil)-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

25 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (71,8 mg; 0,41°mmol) para obtener 40,4 mg. (Rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,56 (s a, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 2,77 (m, 2H) EMIEN +384,1 m/z

30

## Ejemplo 189

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

35 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (85,9 mg; 0,41°mmol) para obtener 48,1 mg. (Rendimiento del 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (d a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,07 (d a, 1H), 6,98 (d a, 1H), 6,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d a, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,74 (m, 2H). EMIEN +419,3 m/z

40

## Ejemplo 190

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-(3,4-dicloro-fenil)-metanona

45 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (85,9 mg; 0,41°mmol) para obtener 52,5 mg. (Rendimiento del 63 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (s a, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,4 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,55 (s a, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,79 (m, 2H). EMIEN +419,3 m/z

50

## Ejemplo 191

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-(2-fluoro-fenil)-metanona

55 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2-fluorobenzoilo (65 mg; 0,41°mmol) para obtener 40,2 mg. (Rendimiento del 55 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,09 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,60 (d a, J = 13,5 Hz, 1H), 3,46 (s a, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,72 (m, 2H). EMIEN +368,0 m/z

60

## Ejemplo 192

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona

65 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (65 mg; 0,41°mmol) para obtener 26 mg. (Rendimiento del 36 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,39 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,55 (s a, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,77 (m, 2H). EMIEN +367,5  $m/z$

5 Ejemplo 193

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-(2,3-difluoro-fenil)-metanona

10 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2,3-difluorobenzoilo (72,4 mg; 0,41°mmol) para obtener 27,6 mg. (Rendimiento del 36 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,71 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,11 (s a, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,60 (d a, 1H), 3,50 (s a, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,73 (m, 2H). EMIEN +385,9  $m/z$

15 Ejemplo 194

4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-(2,4-difluoro-fenil)-metanona

20 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2,4-difluorobenzoilo (72,4 mg; 0,41°mmol) para obtener 33,5 mg. (Rendimiento del 44 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 4,58 (d a, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,71 (m, 2H). EMIEN +385,6  $m/z$

25 Ejemplo 195

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-naftalen-1-il-metanona

30 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 1-naftoilo (78,2 mg; 0,41°mmol) para obtener 22,1 mg. (Rendimiento del 28 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,0 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,75 (d a, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (s a, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,89 (dd,  $J = 17,6, 7,6$  Hz, 1H), 6,11 (s a, 2H), 4,78 (t a, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 2,89 (m, 2H). EMIEN +400,0  $m/z$

35 Ejemplo 196

[4-(2,4-Diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-naftalen-2-il-metanona

40 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2-naftoilo (78,2 mg; 0,41°mmol) para obtener 61,6 mg. (Rendimiento del 77 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (m, 8H), 7,6 (m, 5H), 7,5 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,67 (s a, 2H), 4,64 (s a, 1H), 3,76 (s a, 1H), 3,42 (m, 4H), 2,85 (m, 2H). EMIEN +399,6  $m/z$

45 Ejemplo 197

Benzo[1,3]dioxol-5-il-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

50 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de piperoniloilo (75,7 mg; 0,41°mmol) para obtener 42,5 mg. (Rendimiento del 54 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 7,39 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,89 (dd,  $J = 7,6, 0,8$  Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,93 (s a, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,76 (m, 2H). EMIEN +394,2  $m/z$

Ejemplo 198

55 5-[4-(Tolueno-3-sulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

60 El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de m-toluenosulfonilo (78,2 mg; 0,41°mmol) para obtener 32,3 mg. (Rendimiento del 41 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,38 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 3,74 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,1 (d a,  $J = 12$  Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,53 (m, 4H). EMIEN +399,6  $m/z$

Ejemplo 199

65 5-[4-(Naftaleno-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 2-naftaleno-sulfonilo (79,8 mg; 0,41°mmol) para obtener 50,0 mg. (Rendimiento del 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,90 (s a, 2H), 3,82 (d a, J = 11,2 Hz, 2H), 3,11 (d a, J = 12,0 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,64 (m, 2H). EMIEN +436,0 m/z

#### Ejemplo 200

##### 5-[4-(4-Cloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 4-clorobenceno-sulfonilo (86,5 mg; 0,41°mmol) para obtener 25,5 mg. (Rendimiento del 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 3,73 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 3,11 (d a, J = 12,0 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,62 (m, 2H). EMIEN +420,5 m/z

#### Ejemplo 201

##### 5-[4-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-sulfonilo (79,8 mg; 0,41°mmol) para obtener 33,2 mg. (Rendimiento del 41 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,54 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 3,73 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,5 Hz, 2H). EMIEN +404,4,5 m/z

#### Ejemplo 202

##### 5-[4-(Naftaleno-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de 1-Naftaleno-sulfonilo (92,9 mg; 0,41°mmol) para obtener 33,7 mg. (Rendimiento del 39 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,91 (s a, 2H), 3,83 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 11,5 Hz, 2H). EMIEN +436,0 m/z

#### Ejemplo 203

##### 5-[4-(Tolueno-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a través del Método de la Resina usando 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y cloruro de o-toluenosulfonilo (78,2 mg; 0,41°mmol) para obtener 29,3 mg. (Rendimiento del 37 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 3,67 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H). EMIEN +400,2 m/z

#### Ejemplo 204

##### Clorhidrato de 5-(4-naftalen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-quinazolina-2,4-diamina

En un vial de 20 ml con barra de agitación, se añadió trietilamina (40 mg; 0,4°mmol) a una mezcla de 5-piperazin-1-il-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,2°mmol) y 2-(bromometil)naftaleno (59 mg; 0,26°mmol) en N,N-dimetilformamida y la mezcla se calentó a 60 °C durante 72 horas. La mezcla se inactivó con 1 ml de NaOH 1 N y después de 1,5 horas los sólidos se recogieron por filtración y se trituraron con etanol. Los sólidos se agitaron a temperatura ambiente con HCl 4 M en dioxano (2 equiv.). Los sólidos se recogieron y se secaron para proporcionar 60 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 71 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (s, 1H), 11,7 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,43 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 12,0 Hz, 2H). EMIEN +385,8 m/z

#### Ejemplo 205

Éster terc-butilico del ácido 4-[2-(2,4-Diamino-quinazolin-5-iloxi)-etil]-piperazina-1-carboxílico

Éster terc-butilico del ácido 4-[2-(2-Ciano-3-fluoro-fenoxi)-etil]-piperazina-1-carboxílico

Se añadió 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de t-butilo (0,6 g; 2,6°mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (125 mg; 3,1°mmol) en 5 ml de dimetilformamida anhidra a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 horas. El anión se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla a 0 °C de 2,6-difluorobenzonitrilo en 5 ml de dimetilformamida. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó sobre 20 g de hielo, la mezcla se extrajo 50 ml con acetato de etilo, 4 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 40 ml de agua, 6 veces, salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se obtuvo un aceite en bruto después de la filtración y la concentración. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando metanol al 2-3,5 %/gradiente de diclorometano para obtener 660 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 73 %).

Éster terc-butilico del ácido 4-[2-(2,4-diamino-quinazolin-5-ilo)-etil]-piperazina-1-carboxílico

La reacción se realizó usando (Método A) éster terc-butilico del ácido 4-[2-(2-ciano-3-fluoro-fenoxi)-etil]-piperazina-1-carboxílico (0,65 g; 1,9°mmol) para obtener 136 mg del compuesto del título después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida con metanol al 5-10 %/gradiente de diclorometano. (Rendimiento del 18 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (s a, 1H), 11,7 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s a, 2H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,40 (s, 9H). EMIEN +389,1 m/z

Ejemplo 206

5-{2-[4-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

Trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se agitó magnéticamente éster terc-butilico del ácido 4-[2-(2,4-diamino-quinazolin-5-ilo)-etil]-piperazina-1-carboxílico (2,3 g; 5,9°mmol) en 20 ml de diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 16 horas, los sólidos se filtraron y se aclararon con 10 ml de diclorometano. Se obtuvieron 2,1 g del compuesto del título (rendimiento del 88 %).

5-{2-[4-(2-Fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina (Método B).

En un vial de 8 ml se añadió trietilamina (40 mg; 0,4°mmol) a una mezcla de trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) en 1,5 ml de tetrahidrofurano. Se añadió cloruro de 2-fluorobenceno-sulfonilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se purificó por precipitación con etanol y NaOH 1 N (0,5:1). Los sólidos se filtraron para obtener 14 mg del compuesto del título. (Rendimiento del 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (m, 3H), 7,48 (in, 2H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,87 (s a, 2H), 4,16 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,17 (s a, 4H), 2,77 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,52 (m, 4H). EMIEN +448,4 m/z

Ejemplo 207

{4-[2-(2,4-Diamino-quinazolin-5-ilo)-etil]-piperazin-1-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona

El compuesto del título se hizo (a través del Método B) con cloruro de 2,4-difluorobenzoílo (24 mg; 0,14°mmol). La reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida seguido de precipitación usando etanol y NaOH 1 N (0,5:1). (9,1 mg; rendimiento del 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97 (s a, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (s a, 2H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,27 (s a, 2H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,43 (s a, 2H). EMIEN +430,2 m/z

Ejemplo 208

Benzo[1,3]dioxol-5-il-{4-[2-(2,4-diamino-quinazolin-5-ilo)-etil]-piperizin-1-il}-metanona

El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de piperoniloílo (46,1 mg; 0,25°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 21,8 mg. (Rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,0 (s a, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,88 (s a, 2H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,49 (m, 4H). EMIEN +438,2 m/z

Ejemplo 209

5-[2-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-etoxi]-quinazolina-2,4-diamina

El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (44,2 mg; 0,25°mmol) en 3 ml de

tetrahidrofurano para obtener 21,0 mg. (Rendimiento del 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,57 (s a, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (s a, 2H), 4,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,99 (s a, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,52 (m, 4H). EMIEN +430,4 m/z

5

## Ejemplo 210

5-{2-[4-(2,4-Difluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

10 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (53,2 mg; 0,25°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 30,1 mg. (Rendimiento del 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85 (m, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (s a, 1H), 6,74 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s a, 2H), 4,16 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,77 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,53 (m, 4H). EMIEN +466,3 m/z

15

## Ejemplo 211

5-{2-[4-(3,4-Dicloro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

20 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (61,4 mg; 0,25°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 24,1 mg. (Rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s a, 2H), 4,15 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,77 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,52 (m, 4H). EMIEN +498,4 m/z

25

## Ejemplo 212

{4-[2-(2,4-Diamino-quinazolin-5-iloxi)-etil]-piperazin-1-il}-(3,4-diclorofenil)-metanona

30 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzoílo (52,4 mg; 0,25°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 19 mg. (Rendimiento del 41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (s a, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,23 (s a, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (s a, 2H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,66 (s a, 2H), 3,36 (s a, 2H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,54 (m, 2H). EMIEN +462,2 m/z

35

## Ejemplo 213

{4-[2-(2,4-Diamino-quinazolin-5-iloxi)-etil]-piperazin-1-il}-fenil-metanona

40 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de benzoílo (35,1 mg; 0,25°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 23,9 mg. (Rendimiento del 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (s a, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,24 (s a, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s a, 2H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,67 (s a, 2H), 3,37 (s a, 2H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,54 (m, 4H). EMIEN +393,6 m/z

45

## Ejemplo 214

(4-Cloro-fenil)-{4-[2-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloxi)-etil]-piperazin-1-il}-metanona

50 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de 3-clorobenzoílo (46 ul; 0,35°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 24,2 mg. (Rendimiento del 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,0 (s a, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (s a, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s a, 2H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,66 (s a, 2H), 3,35 (s a, 2H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,54 (m, 4H). EMIEN +427,0 m/z

55

## Ejemplo 215

{4-[2-(2,4-Diamino-quinazolin-5-iloxi)-etil]-piperazin-1-il}-(2-fluoro-fenil)-metanona

60 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y cloruro de 2-fluorobenzoílo (43 ul; 0,35°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 26,2 mg. (Rendimiento del 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (s a, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s a, 2H), 4,20 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (s a, 2H), 3,35 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,43 (s a, 2H). EMIEN +411,8 m/z

65

## Ejemplo 216

## 5-{2-[4-(2-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

- 5 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo (43 ul; 0,35°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 20 mg. (Rendimiento del 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s a, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (s a, 2H), 4,17 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,45 (m, 8H). EMIEN +397,6 m/z

10

## Ejemplo 217

## 5-{2-[4-(2,4-Difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

- 15 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (46 ul; 0,35°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 17,1 mg. (Rendimiento del 41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s a, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s a, 2H), 4,17 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,44 (m, 8H). EMIEN +415,8 m/z

20

## Ejemplo 218

## 5-{2-[4-(3-Cloro-bencil)-piperazin-1-il]-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

- 25 El compuesto del título se realizó a través del Método de la Resina con trifluoroacetato de 5-(2-piperazin-1-il-etoxi)-quinazolina-2,4-diamina (50 mg; 0,1°mmol) y bromuro de 3-clorobencilo (47 ul; 0,35°mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano para obtener 17,3 mg. (Rendimiento del 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s a, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s a, 2H), 4,17 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,75 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,43 (m, 8H). EMIEN +413,6 m/z

30

## Ejemplo 222

## Ácido 3-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 7,14 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,85 (d a, J = 11,2 Hz, 2H), 1,97 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,39 (c, J = 12,0 Hz, 2H).

## Ejemplo 223

## Ácido 4-[4-(2,4-diamino-quinazolin-5-iloximetil)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

## Ejemplo 224

- 50 5-{1-[1-(2,6-Dicloro-bencil)-piperidin-4-il]-1-metil-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,88 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,14 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,66 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,30 (m, 2H).

55

## Ejemplo 225

## 5-{1-[1-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-1-metil-etoxi}-quinazolina-2,4-diamina

- 60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,89 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,05 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,66 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,32 (m, 2H).

## Ejemplo 226

65

## 5-[1-(2-Fluoro-bencil)-2,6-dimetil-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolina-2,4-diamina

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,68 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,09 (t,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,97 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,73 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 1,13 (c,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 0,97 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

## 5 Ejemplo 227

5-[1-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-2,6-dimetil-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolina-2,4-diamina

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (s a, 2H), 7,13 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 3,96 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,62 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,19 (c,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,01 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H).

15 Todos los compuestos se seleccionaron usando un ensayo de promotor de la SMN2 *in vitro*. Se utilizaron células NSC-34, una estirpe celular híbrida entre células de medula espinal de ratón y células de neuroblastoma de ratón. Las células NSC-34 albergan un plásmido de expresión que contiene un fragmento de promotor de 3,4 kb del gen SMN2 que impulsa la expresión de  $\beta$ -lactamasas.

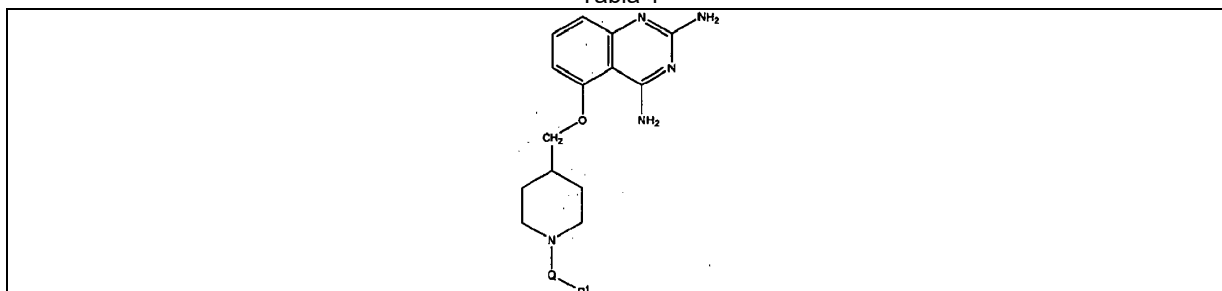
Para la evaluación biológica, las células NSC-34 se incuban (60.000 células/pocillo) con 10 y 50  $\mu\text{M}$  de compuesto durante 19 horas. Después de la incubación, las células se incuban adicionalmente durante tres horas con el sustrato de la  $\beta$ -lactamasa, CCF2-AM (Invitrogen) (Zlokarnik et. al., 1998. *Science* vol. 279, pág. 84). El CCF2-AM difunde a través de la membrana plasmática y se convierte en un sustrato activo de la  $\beta$ -lactamasa mediante la esterasa citoplasmática. La excitación a 409 nM conduce a la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia y a la reemisión de luz verde a 520 nM. La hidrólisis por la  $\beta$ -lactamasa del sustrato activo conduce a la emisión a 447 nM después de la excitación a 409 nM. El número de veces de inducción se determina, por tanto, comparando las relaciones 447/520 para un compuesto frente al DMSO control (control negativo). El número de veces de inducción es proporcional la cantidad de  $\beta$ -lactamasa producida y, a su vez, proporcional a la activación del promotor de SMN2 para un compuesto dado con respecto al vehículo (DMSO) control. Los compuestos que proporcionan un número de veces de inducción de 1,2 a 2 a 10  $\mu\text{M}$  se ensayan adicionalmente usando una curva de dosis de 12 puntos para obtener un valor de  $\text{CE}_{50}$  usando el ensayo de promotor NSC-34 como se ha descrito anteriormente (intervalo de dosis – 30  $\mu\text{M}$  a 0,0002  $\mu\text{M}$ ). Se usan un promedio de 3-6 experimentos de curva de dosis diferentes para obtener un valor promedio de  $\text{CE}_{50}$  y el número de veces de inducción a la máxima estimulación. Estos valores se usan para clasificar las actividades de los compuestos y deducir la relación estructura-actividad. Los datos del ensayo de promotor para varios de estos ejemplos se muestran en las Tablas 1-6. Los compuestos con una  $\text{CE}_{50} < 1$   $\mu\text{M}$  se indican con "1"; los compuestos con una  $\text{CE}_{50}$  de 1-5  $\mu\text{M}$  se indican con "2"; los compuestos con una  $\text{CE}_{50}$  de 5-10  $\mu\text{M}$  se indican con "3"; los compuestos con una  $\text{EC}_{50}$  de 10-20  $\mu\text{M}$  se indican con "4".

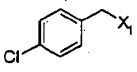
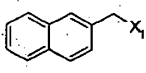
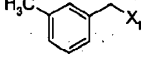
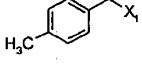
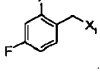
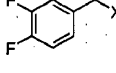
También se presentan los datos del ensayo de DHFR humana para diversos compuestos en las Tablas 1-5. El ensayo es una adaptación para un formato de placa de 96 pocillos de Appleman et al. (Appleman, JR; Howell, EE; Kraut, J; Kuhl, M y Blakley, RL (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 9187-9198). Se incubó dihidrofolato reductasa recombinante humana (Sigma, D6566) junto con compuestos de ensayo (119  $\mu\text{M}$ -125  $\mu\text{M}$ ) y NADPH (Sigma, N-7505) en placas de 96 pocillos. Después de una preincubación de 10 min a temperatura ambiente, se añadió ácido dihidrofólico (Sigma, D7006) y se midieron los rastros cinéticos a 340 nm en un lector de placas Spectra Max 190 a temperatura ambiente. Las velocidades de reacción se determinaron a partir de las pendientes de las porciones lineales de las curvas de progreso. Las condiciones de ensayo finales fueron 0,014 unidades de DHFR, NADPH 300  $\mu\text{M}$ , ácido dihidrofólico 30  $\mu\text{M}$ , TRIS 50 mM, pH 7,6, NaCl 100 mM y DMSO al 1,25 %. Cada compuesto se midió por duplicado en todas las placas de ensayo. Cada placa de ensayo contenía 12 controles positivos (solo DMSO) y 12 controles negativos (sin ácido dihidrofólico). Todos los datos se normalizaron en porcentaje con respecto a los controles y se presentaron como porcentaje de inhibición. Los datos de inhibición se analizaron usando Prism y se ajustaron a una ecuación logística de 4 parámetros convencional para calcular los valores de  $\text{CI}_{50}$ .

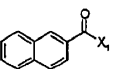
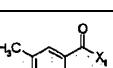
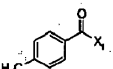
En las Tablas 1-6, "X" o "X<sub>1</sub>" en las subestructuras debajo del encabezamiento de columna "Q + R1" es el punto de unión a la estructura central respectiva.

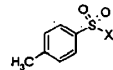
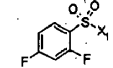
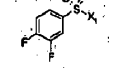
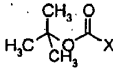
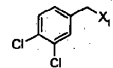
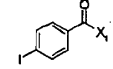
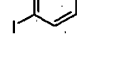
55

Tabla 1

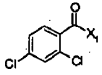
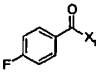
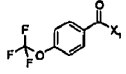
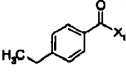
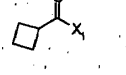
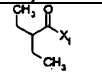
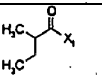
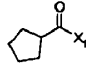
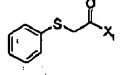
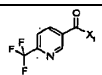
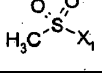
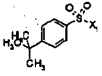


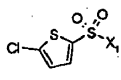
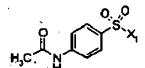
| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-001    |    | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-002    |    | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-003    |    | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-004    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-005    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-006    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-007    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-008    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-009    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-010    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-011    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-012    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-013    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-014    |  | 1                                                                               | C                                                     |

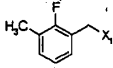
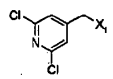
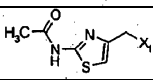
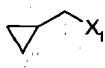
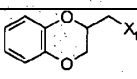
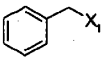
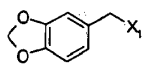
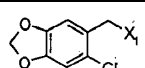
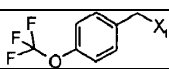
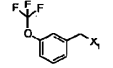
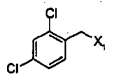
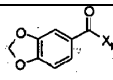
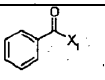
| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-015    |    | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-016    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-017    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-018    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-019    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-020    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-021    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-022    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-023    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-024    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-025    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-026    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-027    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-028    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-029    |  | 1                                                                               |                                                       |

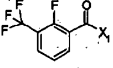
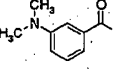
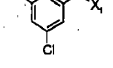
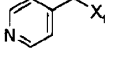
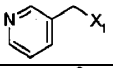
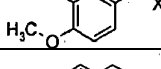
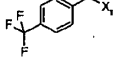
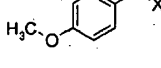
| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-030    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-031    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-032    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-033    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-034    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-035    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-036    | X-H                                                                                 | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-037    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-038    |  | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-039    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-040    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-041    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-042    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-043    |  | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-044    |  | 1                                                                               |                                                       |

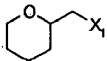
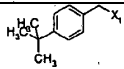
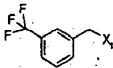
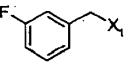
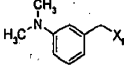
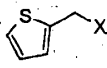
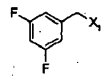
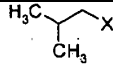
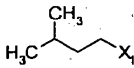
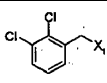
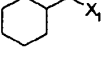
| N.º de Ejemplo | Q + R1 | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-045    |        | 2                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-046    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-047    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-048    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-049    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-050    |        | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-051    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-052    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-053    |        | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-054    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-055    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-056    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-057    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-058    |        | 1                                                                               | B                                                     |

| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-059    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-060    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-061    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-062    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-063    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-064    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-065    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-066    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-067    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-068    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-069    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-070    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-071    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-072    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-073    |  | 1                                                                               |                                                       |

| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-074    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-075    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-076    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-077    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-078    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-079    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-080    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-081    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-082    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-083    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-084    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-085    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-086    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-087    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-088    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-089    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-090    |  | 2                                                                               |                                                       |

| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-091    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-092    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-093    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-094    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-095    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-096    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-097    |   | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-098    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-099    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-100    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-101    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-102    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-103    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-104    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-105    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-106    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-107    |  | 1                                                                               |                                                       |

| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-108    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-109    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-110    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-111    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-112    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-113    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-114    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-115    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-116    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-117    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-118    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-119    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-120    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-121    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-122    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-123    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-124    |  | 1                                                                               |                                                       |

| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-125    |    | 2                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-126    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-127    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-128    |    | 2                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-129    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-130    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-131    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-132    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-133    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-134    |  | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-135    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-136    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-137    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-138    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-139    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-140    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-141    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-142    |  | 1                                                                               | C                                                     |

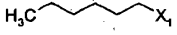
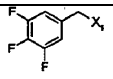
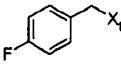
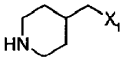
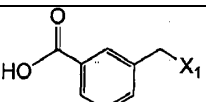
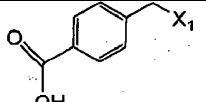
| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-143    |    | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-144    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-145    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-146    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-147    |    | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-148    |   | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-149    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-150    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-151    |  | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-152    |  | 2                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-222    |  | 2                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-223    |  | 2                                                                               |                                                       |

Tabla 2

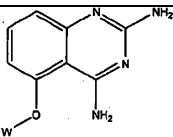
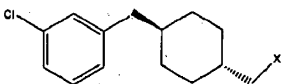
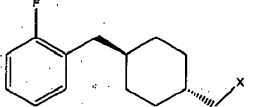
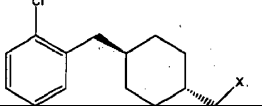
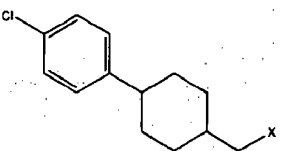
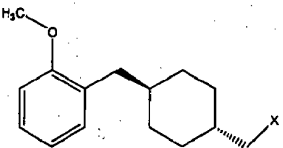
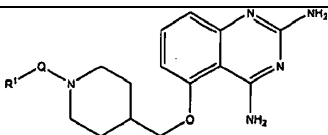
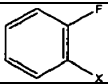
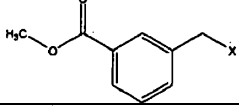
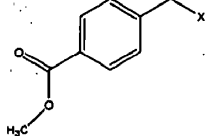
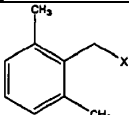
|  |                                                                                     |                                                                              |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| N.º de Ejemplo                                                                    | W                                                                                   | Ensayo de Promotor EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
| Ejemplo-153                                                                       |    | 1                                                                            | A                                                  |
| Ejemplo-154                                                                       |    | 1                                                                            | B                                                  |
| Ejemplo-164                                                                       |    | 1                                                                            | C                                                  |
| Ejemplo-167                                                                       |   |                                                                              |                                                    |
| Ejemplo-168                                                                       |  | 1                                                                            | A                                                  |

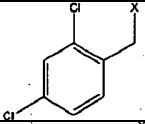
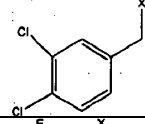
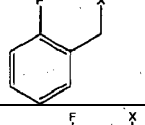
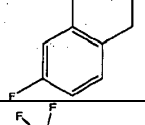
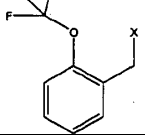
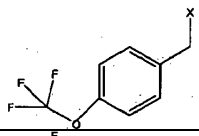
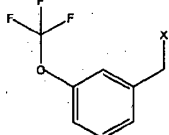
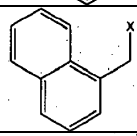
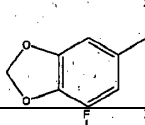
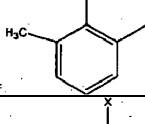
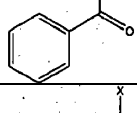
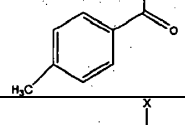
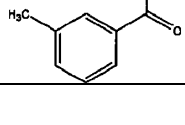
Tabla 3

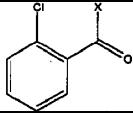
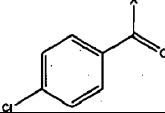
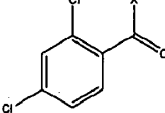
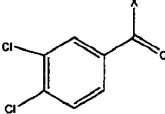
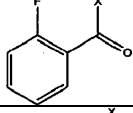
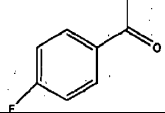
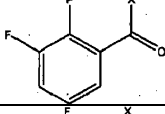
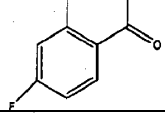
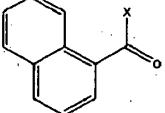
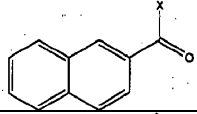
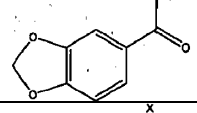
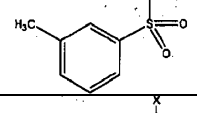
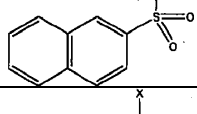
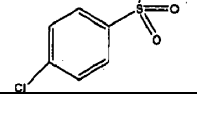
|  |                                                                                     |                                                                              |                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| N.º de Ejemplo                                                                      | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
| Ejemplo-155                                                                         |  | 1                                                                            | A                                                  |
| Ejemplo-156                                                                         |  | 1                                                                            |                                                    |
| Ejemplo-157                                                                         |  | 1                                                                            |                                                    |
| Ejemplo-158                                                                         |  | 1                                                                            | C                                                  |

| N.º de Ejemplo | Q + R1 | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-159    |        | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-160    |        | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-161    |        | 1                                                                               | C                                                     |
| Ejemplo-163    |        | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-165    |        | 1                                                                               | C                                                     |

Tabla 4

| N.º de Ejemplo | Q + R1 | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-219    |        | 2                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-220    | H      | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-169    |        | 2                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-170    |        |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-171    |        |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-172    |        |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-173    |        | 1                                                                               |                                                       |

| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-174    |    |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-175    |    |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-176    |    | 2                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-177    |    | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-178    |   |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-179    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-180    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-181    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-182    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-183    |  | 1                                                                               |                                                       |
| Ejemplo-184    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-185    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-186    |  |                                                                                 |                                                       |

| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-187    |    |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-188    |    |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-189    |    |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-190    |    |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-191    |    |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-192    |   |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-193    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-194    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-195    |  |                                                                                 | C                                                     |
| Ejemplo-196    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-197    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-198    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-199    |  |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-200    |  |                                                                                 |                                                       |

| N.º de Ejemplo | Q + R1 | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-201    |        |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-202    |        |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-203    |        |                                                                                 |                                                       |
| Ejemplo-204    |        | 2                                                                               |                                                       |

Tabla 5

| N.º de Ejemplo | Q + R1 | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-205    |        | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-206    |        | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-207    |        | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-208    |        | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-209    |        | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-210    |        | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-211    |        | 1                                                                               | A                                                     |

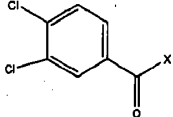
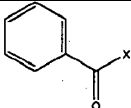
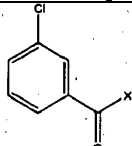
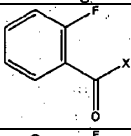
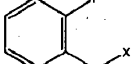
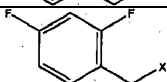
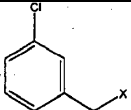
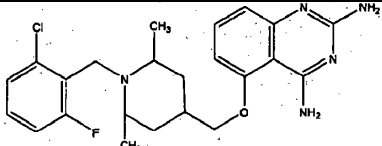
| N.º de Ejemplo | Q + R1                                                                              | Ensayo de Promotor<br>EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM | DHFRh<br>CI50<br>A < 20 µM, B = 20-100 µM, C > 100 µM |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ejemplo-212    |    | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-213    |    | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-214    |    | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-215    |    | 1                                                                               | A                                                     |
| Ejemplo-216    |    | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-217    |   | 1                                                                               | B                                                     |
| Ejemplo-218    |  | 1                                                                               | B                                                     |

Tabla 6

| N.º de Ejemplo | Estructura | Ensayo de Promotor EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM |
|----------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo-221    |            | 2                                                                            |
| Ejemplo-224    |            | 1                                                                            |
| Ejemplo-225    |            | 1                                                                            |
| Ejemplo-226    |            | 1                                                                            |

| N.º de Ejemplo | Estructura                                                                        | Ensayo de Promotor EC50<br>1 = < 1 µM, 2 = 1-5 µM, 3 = 5-10 µM, 4 = 10-20 µM |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo-227    |  | 1                                                                            |

La presente invención/divulgación incluye compuestos de fórmula I (por ejemplo, cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1-227), en forma de sales, en particular de sales de adición de ácido.

- 5 Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Dichas sales de adición de ácido normalmente serán farmacéuticamente aceptables, aunque las sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. Por tanto, las sales preferidas incluyen las formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, succínico, oxálico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico e isetiónico. Pueden hacerse sales de los compuestos de la Invención haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base de libre con el ácido apropiado.

15 Si bien puede ser posible que los compuestos de fórmula I se administren en forma del producto químico sin procesar, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica. De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

20 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo la subcutánea, la intradérmica, la intramuscular, la intravenosa y la intraarticular), rectal y tópica (incluyendo la dérmica, la bucal, la sublingual y la intraocular). La vía más adecuada puede depender del estado y del trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la invención o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo ("principio activo") con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

35 Las formulaciones de la presente Invención/divulgación adecuadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades aisladas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

40 Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse con el fin de proporcionar la liberación sostenida, retardada o controlada del principio activo en el mismo.

45 Las formulaciones para la administración parenteral incluyen las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones para la administración parenteral también incluyen las suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo solución salina, solución salina tamponada con fosfato (PBS) o similares, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

55

Pueden presentarse formulaciones para la administración rectal en forma de un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao o polietilenglicol.

5 Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen las pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, y las pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

10 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, como se enumera a continuación en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

15 Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones de la presente invención/divulgación pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración por vía oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Los compuestos de la invención/divulgación pueden administrarse a una dosis de 0,01 a 250 mg/kg por día.

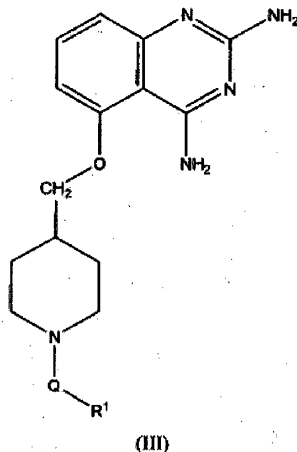
20 El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 0,05 mg a 10 g/día. Los comprimidos, o las otras formas de presentación proporcionadas en unidades aisladas, pueden contener convenientemente una cantidad de compuesto de la invención que es eficaz a dicha dosis o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, normalmente aproximadamente de 10 mg a 200 mg. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico encargado. La dosis empleada dependerá de varios factores, incluyendo la edad y el sexo del paciente y la gravedad del trastorno. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

30 Es posible la terapia de combinación con cualquier combinación de agentes que mejoren la AME; los que funcionan mediante un mecanismo independiente de la promoción de SMN2 pueden ofrecer ventajas adicionales. La terapia de combinación puede conseguirse mediante la administración de dos o más agentes, cada uno de los cuales se formula y se administra por separado o mediante la administración de dos o más agentes en una única formulación. La terapia de combinación también abarca otras combinaciones. Por ejemplo, pueden formularse juntos dos agentes y administrarse en combinación con una formulación separada que contiene un tercer agente. Aunque los dos o más agentes de la terapia de combinación pueden administrarse simultáneamente, no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder a la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) por minutos, horas, días o semanas. Aunque en muchos casos es deseable que los dos o más agentes utilizados en una terapia de combinación estén presentes en el interior del cuerpo del paciente al mismo tiempo, no es necesario que esto sea así. La terapia de combinación también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes utilizados en la combinación. Por ejemplo, si el agente X y el agente Y se utilizan en una combinación, uno podría administrarlos secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, por ejemplo, en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

45 Los ejemplos de fármacos que mejoran la AME incluyen, pero sin limitación, ácido valproico, hidroxibutirato, fenilbutirato, derivados de fenilbutirato, inhibidores de desacetilasas de histonas (HDAC) e inhibidores de metilasas. Los inhibidores de HDAC de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ácido valproico, hidroxibutirato, fenilbutirato, derivados fenilbutirato, trichostatina A (TSA) y ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA). Un inhibidor de metilasas de ejemplo es 5-azacitidina. Otros inhibidores de HDAC y de metilasas serían obvios para un experto habitual. Los efectos de los derivados de quinazolina de Fórmula I en la inducción del promotor de SMN2 son aditivos y/o sinérgicos con los inhibidores de HDAC y con los inhibidores de metilasas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 2,4-diaminoquinazolina de fórmula (III):



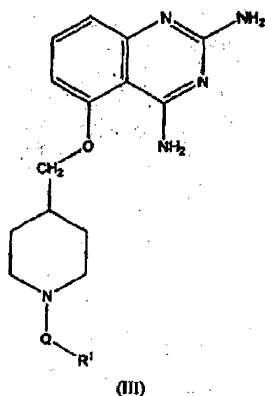
en la que Q es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es un fenilo 2-halógeno sustituido o un fenilo 2,6-dihalógeno sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-[[1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]metoxi]quinazolina-2,4-diamina.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-[[1-(2-cloro-6-fluorobencil)piperidin-4-il]metoxi]quinazolina-2,4-diamina.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-[[1-(2,6-diclorobencil)piperidin-4-il]metoxi]quinazolina-2,4-diamina.

5. Un compuesto de 2,4-diaminoquinazolina de fórmula (III):



en la que Q es -CH<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es una piridina.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto es 5-[[1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]metoxi]quinazolina-2,4-diamina.

7. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de la atrofia muscular espinal en el que el paciente también recibe tratamiento con un segundo fármaco que mejora la atrofia muscular espinal.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 9 en el que el segundo fármaco que el paciente recibe se elige entre inhibidores de desacetilasas de histonas e inhibidores de metilasas.
- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que comprende además un segundo fármaco que mejora la atrofia muscular espinal.
- 10 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 en la que el segundo fármaco se selecciona entre el grupo de inhibidores de desacetilasas de histonas e inhibidores de metilasas.