

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 985**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/5383** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2019 PCT/CN2019/077028**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2019 WO19170088**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2019 E 19764669 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.12.2021 EP 3760633**

54 Título: **Compuesto de oxazino-quinazolina y de tipo oxazino-quinazolina, método de preparación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**06.03.2018 CN 201810182708**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.04.2022**

73 Titular/es:

**BEIJING SCITECH-MQ PHARMACEUTICALS  
LIMITED (100.0%)  
No.10 Lin He North Street, Shun Yi District  
Beijing 101320, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, QIANG;  
YU, SHANNAN;  
WANG, ZHONGXIANG;  
FENG, SHOUYE;  
ZHENG, NANQIAO;  
YANG, HAILONG;  
YANG, LEIFU;  
ZHANG, HONGBO;  
ZHOU, LIKAI y  
XU, ZHANQIANG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 905 985 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

Compuesto de oxazino-quinazolina y de tipo oxazino-quinazolina, método de preparación y usos de los mismos

## Campo técnico

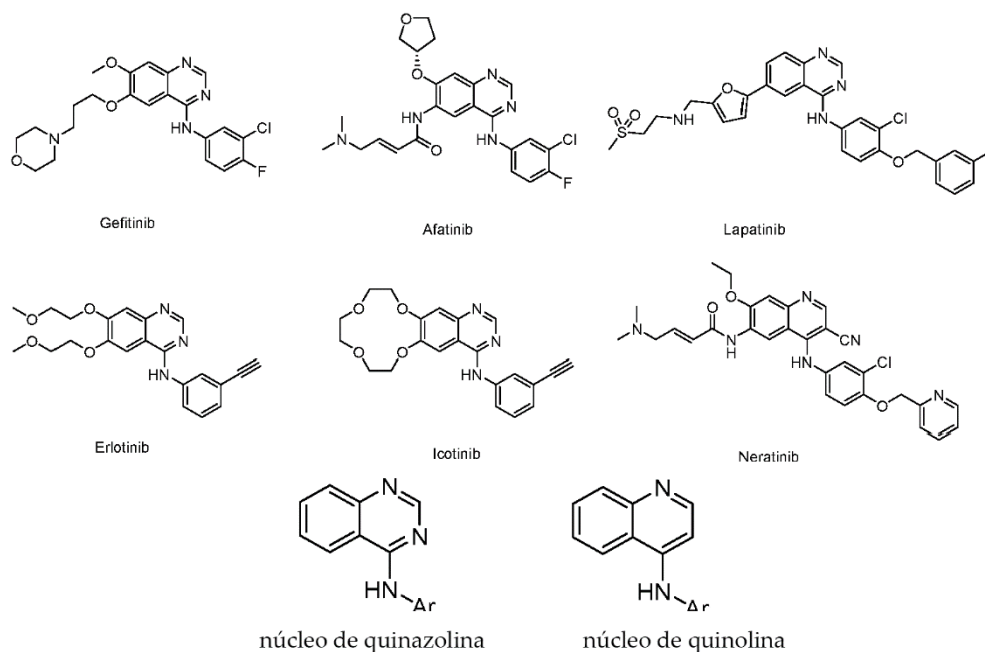
5 La presente descripción pertenece al campo técnico de la química médica y se refiere específicamente a un compuesto de oxazino-quinazolina y oxazino-quinolina, a un método de preparación del mismo y a la aplicación del mismo.

## Antecedentes de la invención

10 La proteína quinasa es un mensajero de señalización importante de la actividad de la vida celular, que puede catalizar la transferencia del grupo  $\gamma$ -fosfato en el terminal del ATP al receptor de hidroxilo en los restos aminoácidos (serina, treonina, tirosina) del sustrato, activando así la proteína diana (Johnson L. N. y Lewis R. J. (2001), Structural basis for control by phosphorylation, *Cheminform.*, 101, 2209). Las proteínas quinastas están implicadas en muchos procesos fisiológicos, incluida la proliferación celular, la supervivencia, la apoptosis, el metabolismo, la transcripción y la diferenciación (Adams J. A. (2001), Kinetic and catalytic mechanisms of protein kinases, *Chemical Reviews*, 101, 2271). Entre las dianas farmacológicas existentes en el cuerpo humano, los miembros de la familia de las proteína quinastas representan hasta el 10 % (Santos R., Ursu O., Gaulton A. *et al.* (2017), A comprehensive map of molecular drug targets, *Nature Reviews Drug Discovery*, 16, 19).

15 La tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ErbB) puede regular la proliferación celular, la migración, la diferenciación, la apoptosis y el movimiento celular a través de una diversidad de vías. En muchas formas de tumores malignos, los miembros de la familia ErbB y parte de sus ligandos suelen estar sobreexpresados, amplificados o mutados, lo que los convierte en importantes dianas terapéuticas. La familia de proteína quinastas incluye: ErbB1/EGFR/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3 y ErbB4/HER4, de las que EGFR y HER2 son dianas importantes para el desarrollo de fármacos para el cáncer de mama y de pulmón no microcítico (Dienstmann R., *et al.*, (2001), Personalizing Therapy with Targeted Agents in Non-Small Cell Lung Cancer, *ONCOTARGET*, 2 (3), 165; Mitri Z., *et al.* (2012), The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy, *Chemotherapy Research & Practice*, volumen 2012 (23), 743193). Además, en términos de características estructurales, EGFR y HER2 están altamente conservados en la región estructural de la tirosina quinasa intracelular (bolsillo de ATP) que contiene sitios catalíticamente activos. Por lo tanto, los inhibidores de quinastas de EGFR y HER2 que ya se comercializan y están bajo investigación a menudo tienen estructuras químicas similares.

20 Los inhibidores de quinastas gefitinib, erlotinib e icotinib se dirigen al EGFR para el tratamiento del carcinoma no microcítico. Afatinib, lapatinib y neratinib se dirigen a HER2 y EGFR, y afatinib se usa para tratar el carcinoma no microcítico, lapatinib y neratinib se usan para tratar el cáncer de mama. Todos estos inhibidores de quinastas contienen un núcleo de quinazolina o quinolina, y se introduce un sustituyente aromático hidrófobo en la posición 4 conectada a través de los heteroátomos.

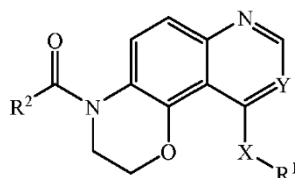


Los fármacos inhibidores de quinastas comercializados anteriormente mencionados en general tienen deficiencias, tales como resistencia a los fármacos y efectos secundarios tóxicos graves. En particular, lapatinib y neratinib producen efectos secundarios gastrointestinales graves después de la administración, que incluyen emesis y diarrea.

Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos fármacos inhibidores de quinasas de HER2 y EGFR. Las estrategias de diseño de fármacos basadas en la estructura pueden descubrir nuevas moléculas activas con mejor eficacia, metabolismo y toxicología de fármacos, y el desarrollo de nuevas moléculas activas con estructuras de núcleo central novedosas a menudo puede facilitar el descubrimiento de toda una serie de nuevas moléculas de fármacos.

## 5 Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente descripción proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), o isómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos del mismo,

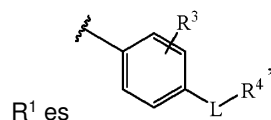


Fórmula (I)

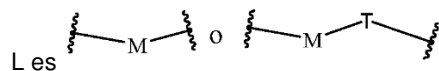
10 en la fórmula (I),

X es O o NH;

Y es N o C-Z, en el que Z es -H o -CN;



15 R<sup>3</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;



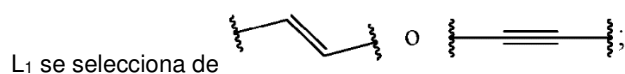
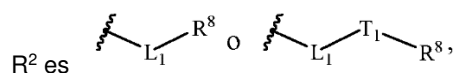
M es O o S;

T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;

20 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, arilo sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, en el que el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

25 R<sup>7</sup> es -H, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, hidroxilo, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y en el que el sustituyente del alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;



T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

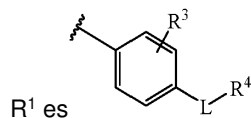
30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclico de 4 a 7 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

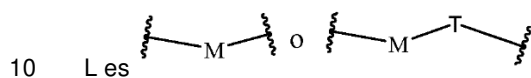
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 el heterociclilo de 4 a 7 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo aldehído, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)acilo, aminoacilo, aminoacilo en el que el amino está sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno.

En una realización alternativa,



R<sup>3</sup> es -H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;



M es O o S;

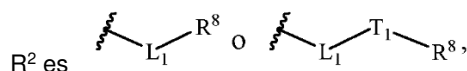
T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

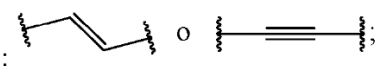
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H, -F, metilo, etilo o trifluorometilo;

15 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, arilo sustituido con 1-2 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-2 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, en el que el grupo arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, tiadiazolilo, furilo, oxazolilo o isoxazolilo;

20 R<sup>7</sup> es -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, amino, hidroxilo, ciano, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, metilaminoetoxi, metilaminopropoxi, etilaminoetoxi, etilaminopropoxi, dimetilaminoetoxi, dimetilaminopropoxi, dietilaminoetoxi, o dietilaminopropoxi.

En otra realización alternativa,



25 L<sub>1</sub> se selecciona de: 

T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o C alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

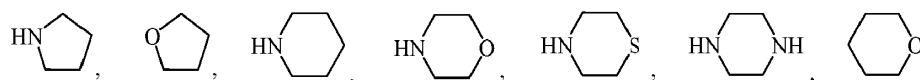
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente -H o metilo;

R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

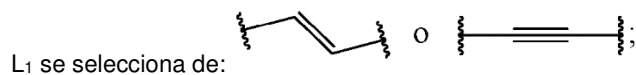
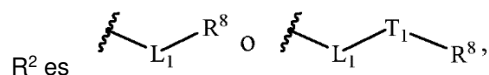
30 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, etoxihexilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, propoxihexilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxibutilo, isopropoxipentilo o isopropoxihexilo,

35 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, un grupo aldehído, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, aminoacilo, metilaminoacilo, dimetilaminoacilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metilsulfinilo, etilsulfonilo, e isopropilsulfinilo, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno;

40 el heterociclo de 5 a 6 miembros se selecciona de:



Como alternativa,



5 T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

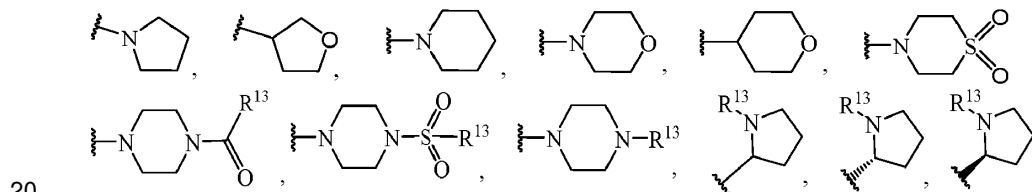
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H o metilo;

R<sup>8</sup> es -H, hidroxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

10 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxibutilo o isopropoxipentilo;

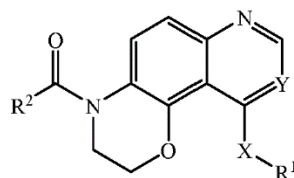
15 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, un grupo aldehído, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, aminoacilo, metilaminoacilo, dimetilaminoacilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, e isopropilsulfinilo, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno;

el heterociclilo de 5 a 6 miembros se selecciona de:



R<sup>13</sup> es -H, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Según otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o isómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo,

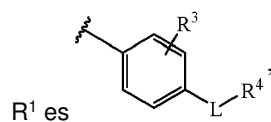


Fórmula (I)

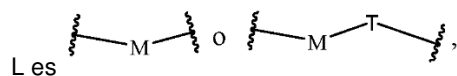
25 en la fórmula (I),

X es O o NH;

Y es N o C-Z, en el que Z es -H o -CN, como alternativa, Y es N;



R<sup>3</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno; como alternativa, R<sup>3</sup> es -H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

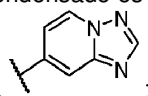


M es O o S;

5 T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente; como alternativa, T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

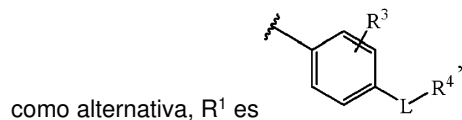
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno; como alternativa, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H, -F, metilo, etilo o trifluorometilo;

10 R<sup>4</sup> es heteroarilo condensado sustituido o no sustituido, en el que el heteroarilo condensado sustituido está sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, el grupo heteroarilo de anillo condensado es un grupo heteroarilo que contiene 1-3

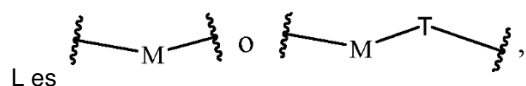


heteroátomos seleccionados de N, O o S; como alternativa, R<sup>4</sup> es

15 R<sup>7</sup> es -H, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, hidroxilo, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y en el que el sustituyente del alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; como alternativa, R<sup>7</sup> es -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, amino, hidroxilo, ciano, metililo, etililo, propililo, isopropililo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, metilaminoetoxi, metilaminopropoxi, etilaminoetoxi, etilaminopropoxi, dimetilaminoetoxi, dimetilaminopropoxi, dietilaminoetoxi, o dietilaminopropoxi;



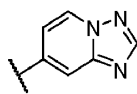
R<sup>3</sup> es -H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;



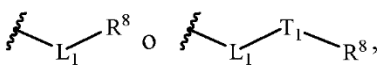
25 M es O o S;

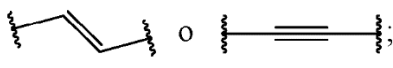
T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o alquilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H, -F, metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> es  no sustituido o sustituido, en el que el grupo está sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes,

30 R<sup>7</sup> es -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, amino, hidroxilo, ciano, metililo, etililo, propililo, isopropililo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, metilaminoetoxi, metilaminopropoxi, etilaminoetoxi, etilaminopropoxi, dimetilaminoetoxi, dimetilaminopropoxi, dietilaminoetoxi, o dietilaminopropoxi.

35 R<sup>2</sup> es 

L<sub>1</sub> se selecciona de: 

T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

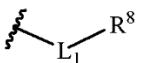
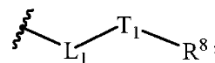
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

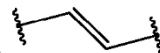
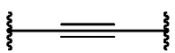
R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclilo de 4 a 7 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

- 5 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

el heterociclilo de 4 a 7 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo aldehído, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)acilo, aminoacilo, aminoacilo en el que el amino está sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o el azufre en el heterociclo está oxidado por uno a dos átomos de oxígeno.

10

Como alternativa, R<sup>2</sup> es  O 

L<sub>1</sub> se selecciona de:  O 

T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

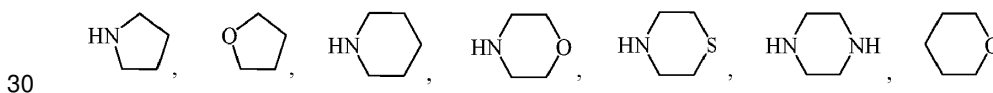
- 15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H o metilo;

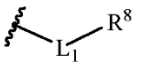
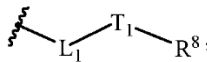
R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

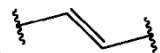
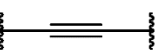
- 20 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, etoxihexilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, propoxihexilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxibutilo, isopropoxipentilo o isopropoxihexilo;

- 25 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, un grupo aldehído, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, aminoacilo, metilaminoacilo, dimetilaminoacilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, isopropilsulfinilo, hidroxilo, flúor, cloro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y trifluorometilo, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno;

el heterociclo de 5 a 6 miembros se selecciona de:



Como alternativa, R<sup>2</sup> es  O 

L<sub>1</sub> se selecciona de:  O 

T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

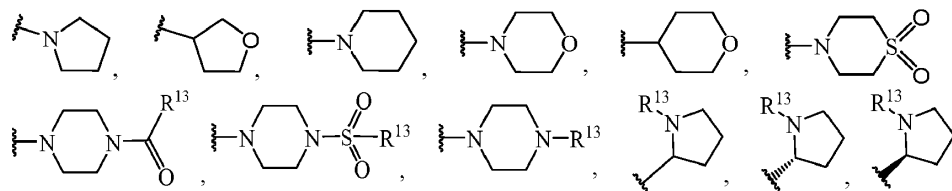
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H o metilo;

- 35 R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

- 40 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxibutilo o isopropoxipentilo;

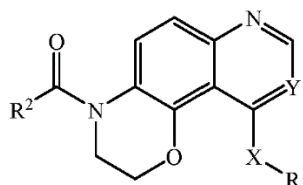
- 5 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, un grupo aldehído, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, aminoacilo, metilaminoacilo, dimetilaminoacilo, metilsulfonylo, etilsulfonylo, isopropilsulfonylo, metilsulfonylo, etilsulfonylo, isopropilsulfonylo, hidroxilo, flúor, cloro, hidroximetilo, hidroxietilo y trifluorometilo, o el azufre en el heterociclilo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno;

el heterociclilo de 5 a 6 miembros se selecciona de:



- 10 R<sup>13</sup> es -H, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

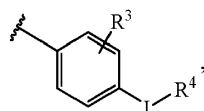
Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o isómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo.



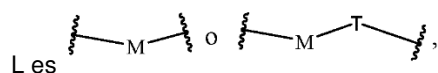
Fórmula (I)

en la fórmula (I),

- 15 X es O o NH;  
Y es N o C-Z, en el que Z es -H o -CN;  
R<sup>1</sup> es



- 20 R<sup>3</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;



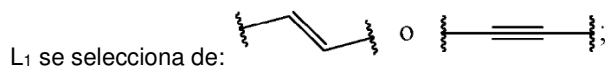
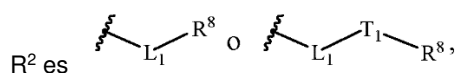
M es O o S;

T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;

- 25 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, arilo sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, en el que el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

- 30 R<sup>7</sup> es -H, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, hidroxilo, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y en el que el sustituyente del alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;



T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

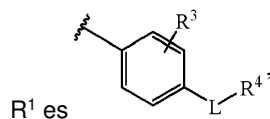
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 5 R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclilo de 4 a 7 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

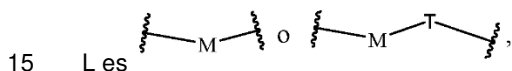
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 10 el heterociclilo de 4 a 7 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización alternativa, X es O, o NH, Y es N;



R<sup>3</sup> es -H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;



M es O o S;

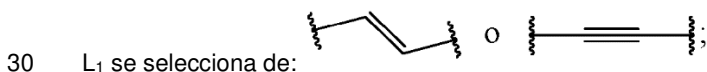
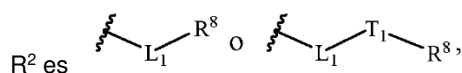
T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H, -F, metilo, etilo o trifluorometilo;

- 20 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, arilo sustituido con 1-2 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-2 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, en el que el grupo arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, tiadiazolilo, furilo, oxazolilo o isoxazolilo;

- 25 R<sup>7</sup> es -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, amino, hidroxilo, ciano, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, metilaminoetoxi, metilaminopropoxi, etilaminoetoxi, etilaminopropoxi, dimetilaminoetoxi, dimetilaminopropoxi, dietilaminoetoxi, o dietilaminopropoxi.

En otra realización alternativa,



T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H o metilo;

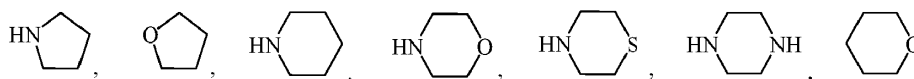
R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

- 35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo,

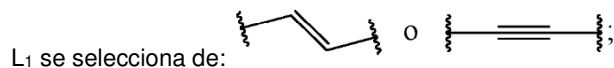
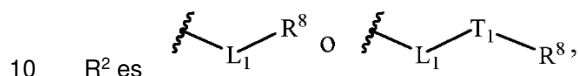
hidroxihexilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, etoxihexilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, propoxihexilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxibutilo, isopropoxipentilo o isopropoxihexilo;

- 5 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, flúor, cloro, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o trifluorometilo;

el heterociclilo de 5 a 6 miembros se selecciona de:



Como alternativa,



$T_1$  es alquilo  $C_1-C_6$  lineal o alquilo  $C_1-C_6$  lineal independientemente sustituido con  $R^9$  y  $R^{10}$ , respectivamente;

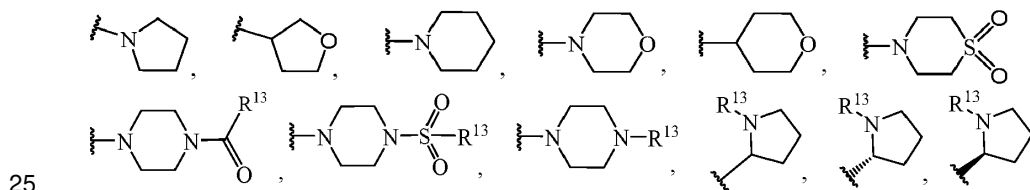
$R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno independientemente -H o metilo;

- 15  $R^8$  es -H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o  $-NR^{11}R^{12}$ ,

$R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxibutilo o isopropoxipentilo;

- 20 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, flúor, cloro, hidroximetilo, hidroxietilo y trifluorometilo;

el heterociclilo de 5 a 6 miembros se selecciona de:

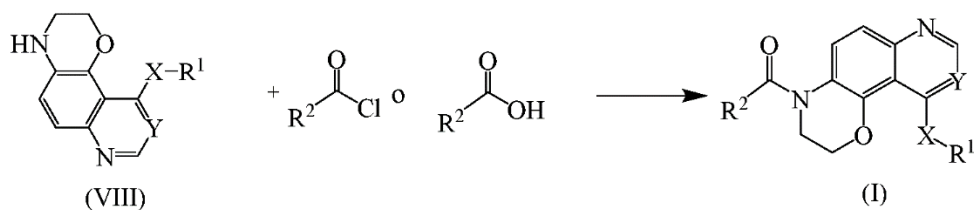


$R^{13}$  es -H, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

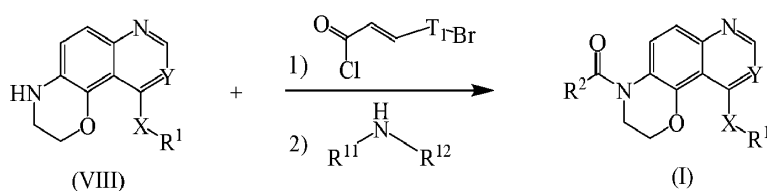
- 30 La presente descripción también se refiere a un método para tratar enfermedades o trastornos mediados por quinasas, tales como EGFR, HER2, HER3 y HER4, que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos a un paciente que lo necesite (un ser humano u otro mamífero, especialmente un ser humano), y las enfermedades o trastornos mediados por las quinasas de EGFR, HER2, HER3 y HER4 incluyen las mencionadas anteriormente.

La presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto anterior o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, hidrato, solvato o profármaco del mismo, que comprende las siguientes etapas:

- 35 el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante la reacción de  $R^2C(O)Cl$  con el compuesto de fórmula (VIII), o mediante la reacción de cloración de  $R^2COOH$  seguida de la reacción con el compuesto de fórmula (VIII);



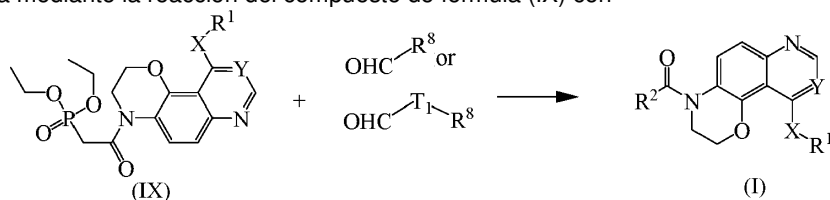
o, cuando R<sup>2</sup> es  $\text{---L}_1\text{---T}_1\text{---R}^8$ , en la que L<sub>1</sub> es  $\text{---CH=CH---}$ , y R<sup>8</sup> es -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante la reacción del compuesto de fórmula (VIII) con  $\text{O=C---CH=CH---T}_1\text{---Br}$ , seguida de la reacción con HNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,



5

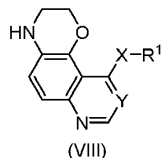
o, cuando R<sup>2</sup> es  $\text{---L}_1\text{---R}^8$  o  $\text{---L}_1\text{---T}_1\text{---R}^8$ , en la que L<sub>1</sub> es  $\text{---CH=CH---}$ , el compuesto de fórmula (I)

se prepara mediante la reacción del compuesto de fórmula (IX) con



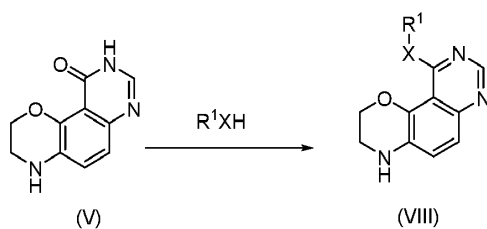
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, Y, L<sub>1</sub> y T<sub>1</sub> son como se definió anteriormente.

10 La presente descripción también proporciona un compuesto representado por la fórmula (VIII), en la que R<sup>1</sup> e Y son como se definieron anteriormente,



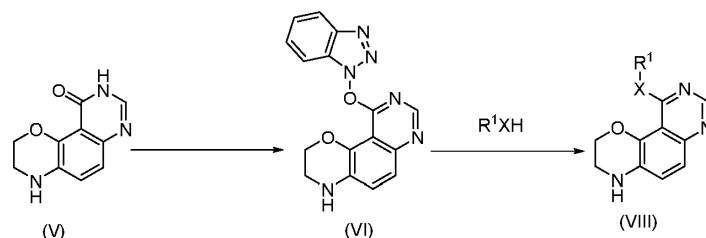
La presente descripción también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula (VIII), R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente, e Y es N. El método de preparación incluye las siguientes etapas:

15 Método A:



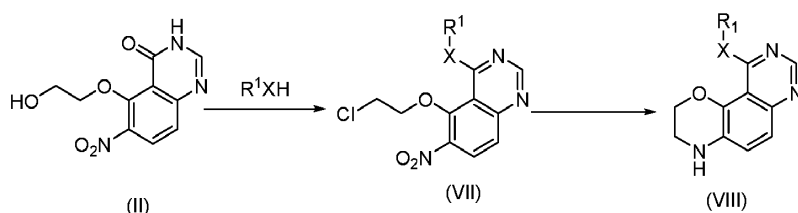
El compuesto de fórmula (VIII) se prepara poniendo totalmente en contacto 2,3,4,9-tetrahydro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona, como se representa en la fórmula (V), con R<sup>1</sup>XH, seguido de reactivo de Castros;

o método B:



la 2,3,4,9-tetrahydro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona, como se representa en la fórmula (V), se pone totalmente en contacto con el reactivo de Castros para producir el compuesto de fórmula (VI), y el compuesto (VI) se hace reaccionar además con R¹XH para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII);

o método C:



El compuesto representado por la fórmula (II) se hace reaccionar con un reactivo de cloración y luego se hace reaccionar con R¹XH para producir el compuesto representado por la fórmula (VII), y el compuesto representado por la fórmula (VII) se somete además a una reacción de reducción y ciclación para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII).

### Descripción detallada

El término "sustituido", tal como se usa en este documento, incluye múltiples sustituyentes (por ejemplo, fenilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo), preferiblemente de 1 a 5 sustituyentes, más preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

A menos que se especifique lo contrario, alquilo incluye un grupo hidrocarburo saturado lineal y ramificado, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> indica que el número de átomos de carbono de un alquilo es 1-8. Del mismo modo, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> indica que el número de átomos de carbono de un alquilo es 1-3, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Alcoxilo es un éter que consiste en un alquilo lineal o ramificado como se describió anteriormente. De manera similar, los grupos alqueno y alquino incluyen grupos alqueno o alquino lineales o ramificados.

Cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico formado por átomos de carbono. Por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> representa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. De manera similar, un grupo alqueno cíclico también se incluye en la presente.

El término "arilo", tal como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo aromático sustituido o no sustituido, tal como fenilo, naftilo, antraceno. El término "arililo" se refiere a -C(O)-arilo.

"Oxidado por uno a dos átomos de oxígeno" se refiere a un átomo de azufre oxidado por un átomo de oxígeno para formar un doble enlace entre el azufre y el oxígeno, u oxidado por dos átomos de oxígeno para formar dobles enlaces entre el azufre y dos átomos de oxígeno.

El término "heterociclilo", tal como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, representa un sistema de anillo saturado monocíclico estable de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que consta de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que los heteroátomos N, S puede estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos N también pueden estar opcionalmente cuaternizados. El heterociclo se puede unir a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar una estructura estable. Los ejemplos de tales anillos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, oxopiperazino, oxopiperidino, dioxolano, dioxano, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrooxazolilo, óxido de tiomorfolina, dióxido de tiomorfolina y oxadiazolilo.

El término "heteroarilo", tal como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, representa un sistema de anillo aromático monocíclico estable de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y también puede representar un sistema de anillo heteroaromático benzocondensado de 9 o 10 miembros no sustituido o sustituido o

5 un sistema de anillo heteroaromático bicíclico que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, en los que los heteroátomos N, S pueden estar oxidados opcionalmente y los heteroátomos N pueden estar cuaternizados opcionalmente. El heteroarilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar una estructura estable. Heteroarilo incluye, pero no se limita a tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, piperazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, adeninilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

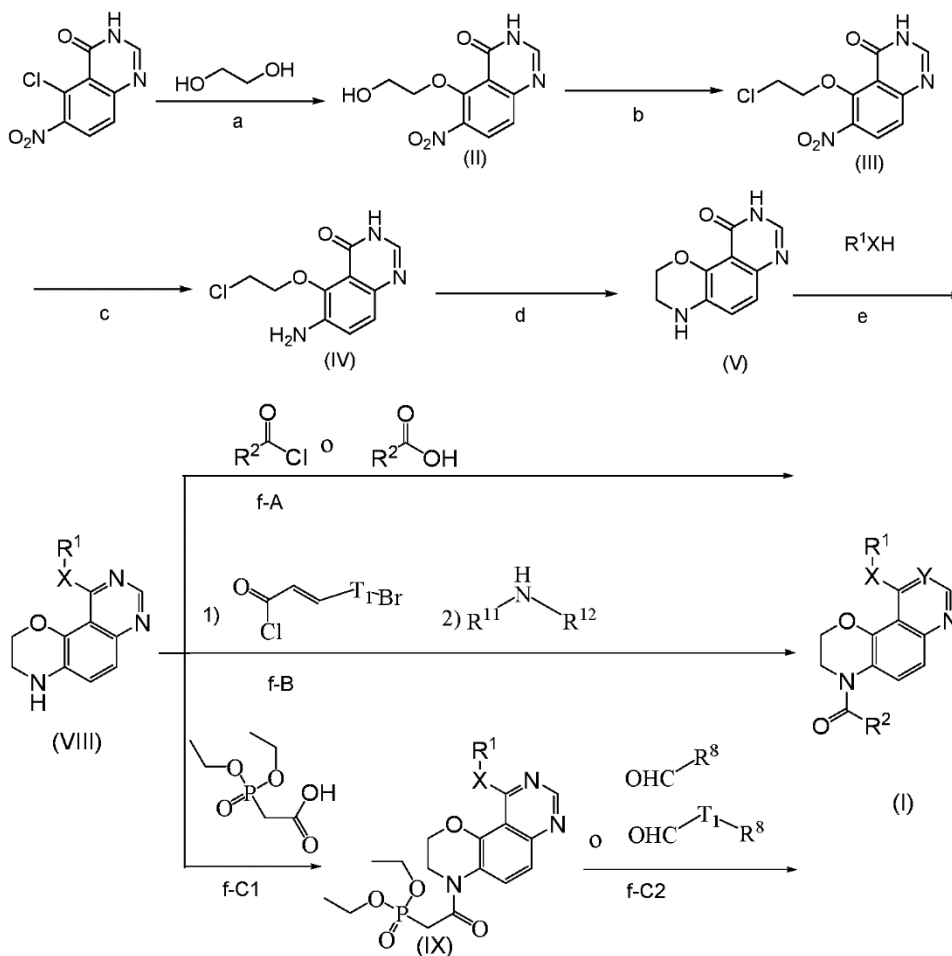
El término "carbonilo" se refiere a un grupo C(O).

10 Siempre que los términos "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, aralkilo, dialquilamino), se interpretará que contiene las limitaciones dadas para los "alquilo" y "arilo" anteriores. Los números indicados de átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representarán independientemente el número de átomos de carbono en un resto alquilo o un resto alquilo en un sustituyente más grande (en el que el grupo alquilo es la raíz del prefijo).

15 La presente descripción también proporciona métodos para preparar los compuestos correspondientes, en los que los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar usando una diversidad de métodos sintéticos, incluidos los métodos descritos a continuación. Los compuestos de la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o hidratos, se podrían sintetizar usando los siguientes métodos y los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica, o mediante variaciones de esos métodos tal como entienden los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los métodos descritos a continuación.

20 La ruta sintética del compuesto de fórmula (I) se ilustra mediante la fórmula (I) en la que Y es N. La presente descripción se ilustra principalmente mediante los siguientes tres esquemas de preparación:

**Ruta de preparación I del compuesto representado por la fórmula (I):** en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, L<sub>1</sub> y T<sub>1</sub> son como se definió anteriormente.



Etapa de reacción a): la 5-cloro-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona se pone totalmente en contacto con etilenglicol e hidruro de sodio para producir el compuesto representado por la fórmula (II) de 5-(2-hidroxi-etoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona.

5 Etapa de reacción b): la 5-(2-hidroxi-etoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona representada por la fórmula (II) se pone totalmente en contacto con un reactivo de cloración, seguido de la adición de agua para producir 5-(2-cloroetoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona representada por la fórmula (III). El reactivo de cloración incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de oxocloruro de fósforo, cloruro de sulfóxido, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y cloro gaseoso.

10 Etapa de reacción c): la 5-(2-cloroetoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona representada por la fórmula (III) se somete a una reacción de reducción para producir 5-(2-cloroetoxi)-6-aminoquinazolin-4(3H)-ona representada por la fórmula (IV). Las condiciones de la reacción de reducción incluyen, pero no se limitan a hidrógeno y níquel Raney, hidrógeno y paladio sobre carbono, polvo de hierro, polvo de cinc y cloruro estannoso.

15 Etapa de reacción d): la 5-(2-cloroetoxi)-6-aminoquinazolin-4(3H)-ona representada por la fórmula (IV) se disuelve en un disolvente y se calienta para producir 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona representada por la fórmula (V); el disolvente se selecciona preferiblemente de uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano y dicloroetano; como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones catalizadas por una base, y la base incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

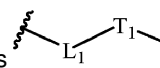
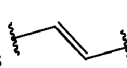
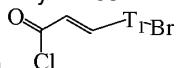
Etapa de reacción e): la 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona representada por la fórmula (V) se pone totalmente en contacto con R<sup>1</sup>XH y reactivo de Castros para producir un compuesto de oxazino-quinazolina representado por la fórmula (VII).

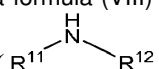
25 Como alternativa, el reactivo de Castros se selecciona de uno cualquiera o la combinación de dos de los siguientes: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP); la reacción se puede llevar a cabo en condiciones catalizadas por una base, la base incluye, pero no se limita a cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropilamina, trietilendiamina (DABCO), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), piridina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

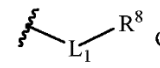
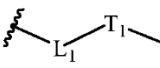
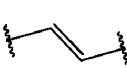
30 Etapa de reacción f-A): el compuesto representado por la fórmula (VIII) se condensa con R<sup>2</sup>C(O)Cl, o el producto de la reacción de R<sup>2</sup>COOH y un reactivo de cloración, para producir el compuesto representado por la fórmula (I);

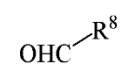
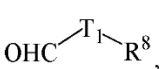
el agente de cloración se selecciona preferiblemente de uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: oxocloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo;

35 como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones catalizadas por una base, y la base incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

Etapa de reacción f-B): o, cuando R<sup>2</sup> es , y R<sup>8</sup> es HNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, y L1 es , el compuesto representado por la fórmula (VIII) se hace reaccionar con , seguido de la adición de una amina que

40 contiene R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> () para producir el compuesto representado por la fórmula (I); como alternativa, la reacción anterior se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, y el disolvente orgánico incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano y dicloroetano;

45 Etapa de reacción f-C): o, cuando R<sup>2</sup> es  o , y L1 es , el compuesto de fórmula (IX) se obtiene a partir de la reacción de la etapa f-C1 mediante la reacción del compuesto de fórmula (VIII) y ácido 2-(di-etoxifosforil)acético bajo la acción de un agente de condensación, y el compuesto de fórmula (IX) se hace

reaccionar además con  o , en la etapa de reacción f-C2, para producir el compuesto de fórmula (I).

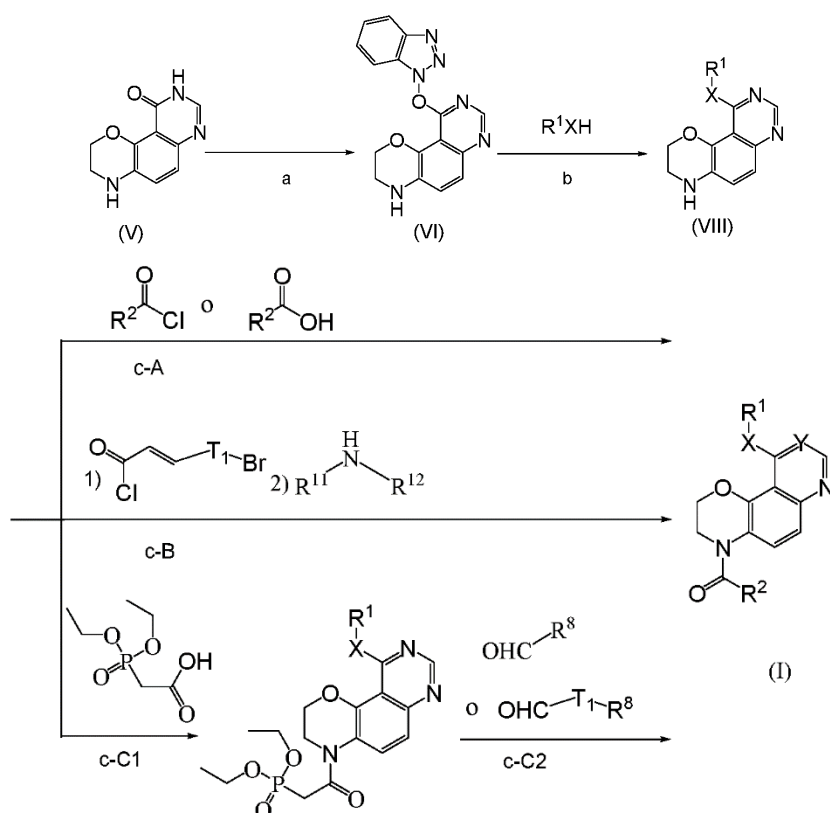
Como alternativa, el agente de condensación incluye, pero no se limita a uno o dos o más de los siguientes: agente de condensación de tipo carbodiimida, agente de condensación a base de sal de onio, agente de condensación de organofósforo y otros tipos de agente de condensación, como alternativa, cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N,N'-diisopropiletilamina (DIEA), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), anhídrido propilfosfónico (T3P), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y hexafluorofosfato de (3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP);

como alternativa, esta etapa se puede llevar a cabo en una base orgánica, y la base orgánica incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropiletilamina (DIEA), piridina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 2,6-dimetilpiridina (lutidina), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) o N-metilmorfolina.

Como alternativa, la etapa f-C2 se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico bajo la acción de una base. El disolvente aprótico incluye, entre otros, cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) y dioxano; la base incluye, pero no se limita a uno de hidruro de sodio y bistrimetilsililamida de litio, o ambos.

Las etapas anteriores fA), fB) y fC) son etapas paralelas, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) mediante una de las etapas fA), fB) y fC), es decir, el compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa fA), o el compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa fB), o el compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa fC).

**Ruta de preparación II del compuesto representado por la fórmula (I),** en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, L<sub>1</sub> y T<sub>1</sub> son como se definió anteriormente.



Etapa de reacción a): la 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona representada por la fórmula (V) se pone totalmente en contacto con el reactivo de Castros para producir el compuesto representado por la fórmula (VI);

como alternativa, el reactivo de Castros se selecciona de cualquiera de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), o ambos;

5 como alternativa, la reacción anterior se puede llevar a cabo en condiciones básicas, y la base incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), piridina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

10 Etapa de reacción b): la 10-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina representada por la fórmula (VI) y R<sup>1</sup>XH se ponen totalmente en contacto en un disolvente orgánico para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII);

como alternativa, el disolvente orgánico se selecciona de uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano y dicloroetano;

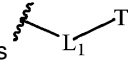
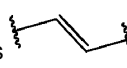
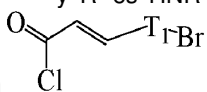
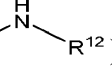
15 como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones catalizadas por una base, y la base incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio;

20 como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones catalizadas por ácido, y el ácido incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

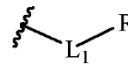
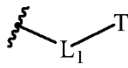
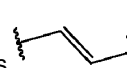
Etapa de reacción c-A): el compuesto representado por la fórmula (VIII) se somete a una reacción de condensación con R<sup>2</sup>C(O)Cl o el producto de R<sup>2</sup>COOH y el agente de cloración para producir el compuesto representado por la fórmula (I);

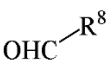
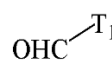
25 el agente de cloración se selecciona de uno cualquiera o la combinación de dos o más de oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo;

como alternativa, la reacción anterior se puede llevar a cabo en condiciones básicas, y la base incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.

30 Etapa de reacción c-B): o, cuando R<sup>2</sup> es , y R<sup>8</sup> es HNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, y L1 es , el compuesto representado por la fórmula (VIII) se hace reaccionar con , seguido de la adición de una amina que contiene R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> () para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

35 Como alternativa, la reacción anterior se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, que incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano y dicloroetano.

Etapa de reacción c-C): o, cuando R<sup>2</sup> es  o , y L1 es , el compuesto de fórmula (IX) se prepara mediante el compuesto de fórmula (VIII) y ácido 2-(dietoxifosforil)acético mediante la reacción en la etapa c-C1 bajo la acción de un agente de condensación, el compuesto representado por la fórmula

40  o , a través de la reacción en la etapa c-C2, para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

45 Como alternativa, el agente de condensación incluye, pero no se limita a uno o más de los siguientes: agente de condensación de tipo carbodiimida, agente de condensación a base de sal de onio, agente de condensación de organofósforo y otros tipos de agente de condensación, como alternativa, uno o la combinación de dos o más de los siguientes: N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N,N-diisopropiletilamina (DIEA), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-

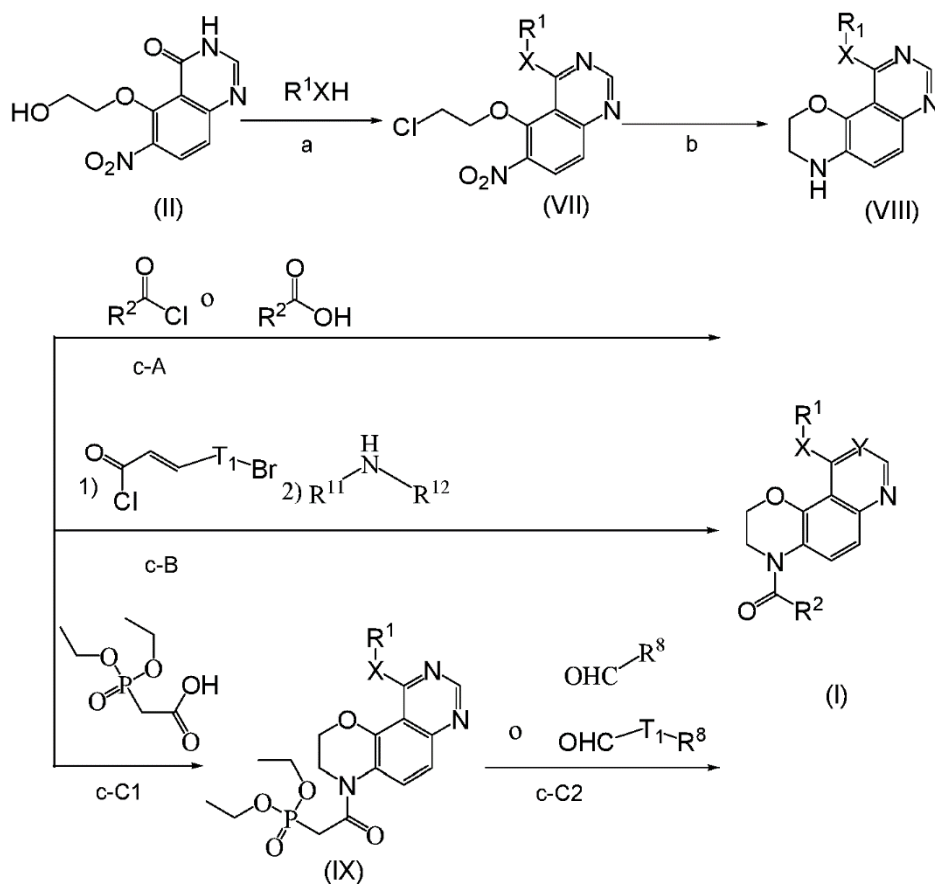
5 iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), anhídrido propilfosfónico (T3P), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y hexafluorofosfato de (3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP).

10 Como alternativa, esta etapa se puede llevar a cabo en una base orgánica, y la base orgánica incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropilamina (DIEA), piridina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 2,6-dimetilpiridina (lutidina), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) y N-metilmorfolina.

Como alternativa, la etapa c-C2 se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico bajo la acción de una base. El disolvente aprótico incluye, entre otros, cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) y dioxano; el álcali incluye, pero no se limita a uno cualquiera de hidruro de sodio y bistrimetilsilamida de litio, o ambos.

15 Las etapas anteriores c-A), c-B) y c-C) son etapas paralelas, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de una de las etapas c-A), c-B) y c-C), es decir, el compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa c-A), o el compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa c-B), o el compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa c-C).

**Ruta de preparación III del compuesto representado por la fórmula (I)**, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, X, L<sub>1</sub> y T<sub>1</sub> son como se definió anteriormente.



25 Etapa de reacción a): el compuesto representado por la fórmula (II), 5-(2-hidroxietoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona, se hace reaccionar con un reactivo de cloración, seguido del contacto con R<sup>1</sup>XH para producir compuestos de quinazolina representados por la fórmula (VII);

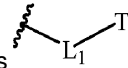
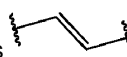
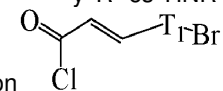
como alternativa, el reactivo de cloración incluye, pero sin limitación, uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y cloro gaseoso.

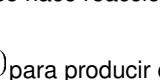
Etapa de reacción b): los compuestos de quinazolina representados por la fórmula (VII) se someten a condiciones reductoras para producir compuestos de oxazinoquinazolina representados por la fórmula (VIII),

las condiciones de reducción incluyen, pero no se limitan a hidrógeno y níquel Raney, hidrógeno y paladio sobre carbono, polvo de hierro, polvo de cinc y cloruro estannoso.

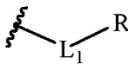
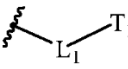
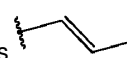
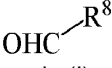

- 5 Etapa de reacción c-A): el compuesto representado por la fórmula (VIII) se somete a una reacción de condensación con  $R^2C(O)Cl$  o el producto de  $R^2COOH$  y un reactivo de cloración para obtener un compuesto representado por la fórmula (I);

10 el agente de cloración se selecciona de uno cualquiera o una combinación de dos o más de los siguientes: oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo; como alternativa, la reacción anterior se puede llevar a cabo en condiciones básicas, y la base incluye, pero no se limita a trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio

Etapa de reacción c-B): o, cuando  $R^2$  es , y  $R^8$  es  $HNR^{11}R^{12}$ , y  $L1$  es , el compuesto representado por la fórmula (VIII) se hace reaccionar con , seguido de la adición de una amina que

15 contiene  $R^{11}$  y  $R^{12}$  () para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

Como alternativa, la reacción anterior se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, y el disolvente orgánico incluye, pero no se limita a uno cualquiera o una combinación de dos o más de los siguientes: tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano y dicloroetano.

20 Etapa de reacción c-C): o, cuando  $R^2$  es  o , y  $L1$  es , el compuesto de fórmula (IX) se prepara mediante el compuesto de fórmula (VIII) y ácido 2-(dietoxifosforil)acético a través de la reacción en la etapa c-C1 bajo la acción de un agente de condensación, el compuesto representado por la fórmula (IX) posteriormente se hace reaccionar con  o  mediante la reacción de la etapa c-C2 para producir el compuesto representado por la fórmula (I);

25 como alternativa, el agente de condensación incluye, pero no se limita a uno o más de los siguientes: agente de condensación de tipo carbodiimida, agente de condensación a base de sal de onio, agente de condensación de organofósforo y otros tipos de agente de condensación, como alternativa, uno o la combinación de dos o más de los siguientes: N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), N,N'-diisopropilamina (DIEA), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), anhídrido propilfosfónico (T3P), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y hexafluorofosfato de (3H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridin-3-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP);

35 como alternativa, esta etapa se puede llevar a cabo en una base orgánica, y la base orgánica incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropilamina (DIEA), piridina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 2,6-dimetilpiridina (lutidina), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) y N-metilmorfolina.

40 Como alternativa, la etapa c-C2 se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico bajo la acción de una base. El disolvente aprótico incluye, entre otros, cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) y dioxano; el álcali incluye, pero no se limita a uno cualquiera de hidruro de sodio y bistrimetilsililamida de litio, o ambos.

45 Las etapas anteriores c-A), c-B) y c-C) son etapas de selección paralelas, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de una de las etapas c-A), c-B) y c-C), es decir, el compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa c-A), o el compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa c-B), o el compuesto

representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante el compuesto representado por la fórmula (VIII) a través de la etapa c-C).

Es evidente que los compuestos de fórmula (I), los isómeros, formas cristalinas o profármacos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. Por ejemplo, la forma solvatada puede ser una forma hidratada. La descripción incluye formas tanto solvatadas como no solvatadas.

Los compuestos de la presente descripción pueden tener átomos de carbono asimétricos. Tales mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas enantioméricas en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado, separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos estos isómeros, incluidas las mezclas de diastereoisómeros y los enantiómeros puros, se consideran parte de la descripción.

El compuesto de la presente descripción como ingrediente activo y el método para preparar el mismo están incluidos en la presente descripción. Además, la forma cristalina de algunos de los compuestos puede existir como polimorfos, y tales formas también pueden incluirse en la presente descripción. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos habituales, y dichos solvatos también se incluyen dentro del alcance de la descripción.

Los compuestos de la descripción se pueden usar en forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable u otro derivado para el tratamiento. Tal como se usa en este documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas e inorgánicas de los compuestos de la presente descripción que son adecuadas para su uso en seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, etc., y tienen una proporción razonable entre el beneficio y el riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, fosfonatos y otros tipos de compuestos son bien conocidas en la técnica. La sal se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de la descripción con una base o ácido libre adecuado, que incluyen, entre otros, sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido malónico, o las sales pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, besilato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, laurilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerolfosfato, gliconato, hemisulfato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, mesilato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectato, persulfato, per-3-fenilpropionato, fosfato, picrato, propionato, estearato, sulfato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas adecuadas de amonio, amonio cuaternario y cationes amina formados a partir de haluros, hidróxidos, carboxilatos, sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfonatos de alquilo inferior y arilsulfonatos.

Además, el término "profármaco", tal como se usa en este documento, significa que un compuesto se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) de la presente descripción *in vivo*. Tal transformación se ve afectada por la hidrólisis del profármaco en la sangre o la conversión enzimática al compuesto original en la sangre o el tejido.

Las composiciones farmacéuticas de esta descripción comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un agente adicional seleccionado de un agente inhibidor de quinasa (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto antihiperproliferación vascular; y cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente descripción se pueden usar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la presente descripción o con uno o más de otros agentes. Cuando se administran en combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular para la administración simultánea o secuencial en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición. Una "terapia de combinación" se refiere al uso de un compuesto de la descripción en combinación con otro agente en forma de coadministración de cada agente o administración secuencial de cada agente, en cualquiera de los casos con el propósito de lograr el resultado óptimo. La coadministración incluye formas de dosificación para la administración simultánea, así como formas de dosificación separadas para cada compuesto. Por tanto, la administración de los compuestos de la descripción se puede combinar con otras terapias conocidas en la técnica, por ejemplo, radioterapia o agentes citostáticos, agentes citotóxicos, otros agentes anticancerosos y similares, tal como se utilizan en el tratamiento del cáncer, con el fin de mejorar los síntomas del cáncer. La secuencia de administración no está limitada en la presente descripción. Los compuestos de la presente descripción se pueden administrar antes, simultáneamente o después de otros agentes anticancerosos o citotóxicos.

Para preparar el ingrediente farmacéutico de la presente descripción, se pueden mezclar íntimamente uno o más compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, como ingrediente activo, con un vehículo farmacéutico, lo cual se lleva a cabo de acuerdo con una técnica de formulación farmacéutica convencional. El vehículo se puede usar en una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación que esté diseñada para diferentes modos de administración (por ejemplo, administración oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Se puede encontrar una descripción de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables en Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Estadounidense y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

La composición farmacéutica de la presente descripción puede tener las siguientes formas, por ejemplo, las formas adecuadas para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, formas de liberación sostenida, disoluciones o suspensiones; las formas para inyecciones parenterales, tales como disoluciones transparentes, suspensiones, emulsiones; o las formas para un uso tópico, tales como pomadas, cremas; o como supositorio para la administración rectal. Los ingredientes farmacéuticos también pueden presentarse en forma de dosificación unitaria para la administración única en una dosificación precisa. El ingrediente farmacéutico incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto como ingrediente activo preparado según la presente descripción, y también puede incluir otras preparaciones médicas o farmacéuticas, vehículos, adyuvantes y similares.

Los compuestos terapéuticos también se pueden administrar a mamíferos distintos de los seres humanos. La dosificación del fármaco para un mamífero dependerá de la especie del animal y su estado patológico o el estado de su trastorno. El compuesto terapéutico se puede administrar al animal en forma de cápsula, píldora grande, comprimido o bebida líquida. El compuesto terapéutico también se puede introducir en el animal mediante inyección o infusión. Estas formas de fármacos se preparan de manera tradicional cumpliendo con la práctica veterinaria convencional. Como alternativa, los compuestos terapéuticos pueden mezclarse con pienso para animales y dársele al animal, de modo que puede prepararse un aditivo alimentario concentrado o premezcla por medio de una mezcla con pienso normal para animales.

Otro objeto de la presente descripción consiste en proporcionar un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, que incluye un método para administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que contiene el compuesto de la presente descripción.

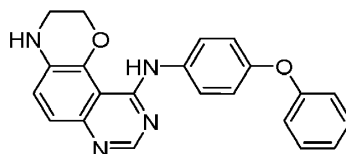
La presente descripción también incluye el uso de los compuestos de la presente descripción o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en la fabricación de fármacos para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias asociadas con las tirosina quinasas EGFR, HER2, HER3 y HER4, en las que las enfermedades incluyen, pero no se limitan a cáncer (incluidos tumores no sólidos, tumores sólidos, cáncer primario o metastásico, tal como se indica en otra parte de este documento, e incluyen una o más de otras terapias a las que el cáncer es resistente o refractario), así como otras enfermedades (incluidas, pero sin limitarse a enfermedades del fondo de ojo, psoriasis, ateroma, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, mielofibrosis y similares). El cáncer incluye, entre otros, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, leucemia, cáncer gástrico, cáncer de hígado, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de tiroides, leucemia granulocítica crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkiniano, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de esófago, tumor cerebral, linfoma de células B y T, linfoma, mieloma múltiple, cáncer y sarcoma biliar y colangiocarcinoma.

La presente descripción se ilustra mejor remitiéndose a los ejemplos proporcionados a continuación, en los que todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique lo contrario.

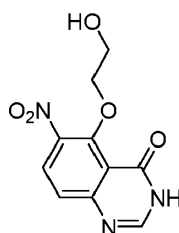
### Realizaciones detalladas

*Síntesis del compuesto representado por la fórmula VIII (intermedio de los compuestos de la presente descripción)*

Preparación de N-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (intermedio n.º VIII-1)

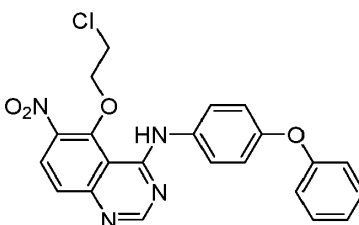


Etapa 1) Preparación de 5-(2-hidroxietoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (II)



5 Se disolvió etilenglicol (352,7 g, 5,7 mol) en 1 l de DMF, se enfrió en un baño de hielo, al que se añadió hidruro de sodio (68,2 g, 2,8 mol) y se agitó durante 0,5 h. Se añadió 5-cloro-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (128 g, 0,57 mol) y la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción. Se añadió acetato de etilo hasta que precipitó una gran cantidad de sólido que se filtró con succión y el sólido resultante se suspendió con agua. La suspensión se ajustó a acidez débil con ácido clorhídrico y se filtró con succión para proporcionar 129,7 g de un sólido blanco con un rendimiento del 91 %. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,55 (1H, s), 8,13-8,28 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,76 (1H, sa), 4,04-4,32 (2H, m), 3,60-3,84 (2 H, m); EM: 252 [M+H] $^+$ .

Etapa 2) Preparación de 5-(2-cloroetoxi)-6-nitro-N-(4-fenoxifenil)quinazolin-4-amina (VII-1)



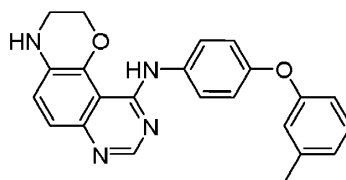
10 Se añadió 5-(2-hidroxietoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (3 g, 11,94 mmol) a un matraz de fondo redondo, al que se le añadió cloruro de tionilo y se agitó para disolverlo, se añadió una cantidad catalítica de dimetilformamida gota a gota, la disolución de reacción se calentó a reflujo hasta que las materias primas reaccionaron por completo, la disolución de reacción se evaporó hasta la sequedad a presión reducida para producir un sólido amarillo, que se disolvió directamente en diclorometano, luego se añadió 4-fenoxianilina (2,2 g, 11,94 mmol) en etanol y se agitó hasta que se completó la reacción. Se añadió N-hexano y se agitó hasta que precipitó una gran cantidad de sólido que se filtró con succión, se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para proporcionar 3,9 g de sólido amarillo con un rendimiento del 88 %. EM: 437 [M+H] $^+$ .

Etapa 3) Preparación de N-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (intermedio n.º VIII-1)

20 Se añadió 5-(2-cloroetoxi)-6-nitro-N-(4-fenoxifenil)quinazolin-4-amina (VII-1) (3,9 g, 8,7 mmol) a un matraz de fondo redondo, al que se le añadió una mezcla de disolventes de etanol y agua. Luego se añadieron en secuencia polvo de hierro (1,3 g, 22,7 mmol) y ácido acético (1,85 ml, 32,27 mmol) y la disolución de reacción se calentó y se agitó hasta que se completó la reacción. El disolvente se eliminó por destilación y se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 2,2 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 65 %.

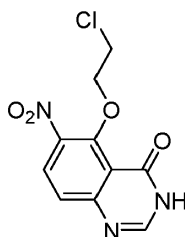
25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H); EM: 371 [M+H] $^+$ .

Preparación del intermedio N-(4-(3-metilfenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (intermedio n.º VIII-2)



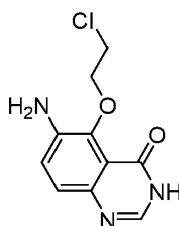
30 La etapa 1) es la misma que la etapa 1) de la ruta sintética del intermedio n.º VIII-1.

Etapa 2) Preparación de 5-(2-cloroetoxi)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (III)



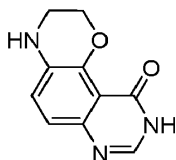
5 Se colocó 5-(2-hidroxiethoxy)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (129,7 g, 0,52 mol) en un matraz, al que se le añadieron 200 ml de oxiclorigo de fósforo y se calentó a reflujo hasta que se completó la reacción. Se evaporó el oxiclorigo de fósforo y se suspendió con agua hasta que precipitó una gran cantidad de sólido, que se filtró con succión para proporcionar 120,8 g de un sólido blanco con un rendimiento del 87 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,55 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H); EM: 270 [M+H] $^+$ .

Etapa 3) Preparación de 5-(2-cloroethoxy)-6-aminoquinazolin-4(3H)-ona (IV)



10 Se disolvió 5-(2-cloroethoxy)-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (120,8 g, 0,45 mol) en un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano, al que se le añadieron 40 g de níquel Raney, y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se completó la reacción. La reacción se filtró con succión y se concentró para proporcionar 107,4 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 100 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H); EM: 240 [M+H] $^+$ .

Etapa 4) Preparación de 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona (V)

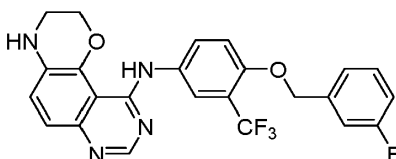


15 Se disolvió 5-(2-cloroethoxy)-6-aminoquinazolin-4(3H)-ona (107,4 g, 0,45 mol) en 1 L de DMF, a la que se le añadió trietilamina (94 ml, 0,68 mol) y se calentó hasta que se completó la reacción, y luego se destiló la DMF. Se añadió diclorometano y se agitó hasta que precipitó una gran cantidad de sólido, que se filtró con succión para proporcionar 80 g de un sólido blanco con un rendimiento del 88 %. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11,66 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 6,96-7,03 (2 H, m), 6,11 (1 H, s), 4,13-4,21 (2 H, m), 3,25-3,33 (2 H, m); EM: 204 [M+H] $^+$ .

Etapa 5) Preparación de N-(4-(3-metilfenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (intermedio n.º VIII-2)

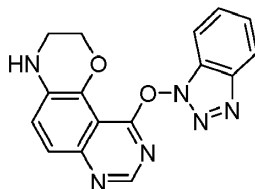
25 Se introdujeron 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona (0,5 g, 2,46 mmol), 4-(m-toliloxi)anilina (979 mg, 4,92 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-oxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (1,4 g, 3,20 mmol) en un matraz de fondo redondo, al que se le añadieron 5 ml de acetonitrilo y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) (0,56 g, 3,69 mmol) después de agitar bien y luego se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. El disolvente se eliminó por destilación y la mezcla resultante se purificó usando una cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 710 mg de un sólido marrón con un rendimiento del 75 %. EM: 385 [M+H] $^+$ .

30 Preparación del intermedio N-(3-trifluorometil-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (intermedio n.º VIII-3)



La etapa 1) a la etapa 4) son las mismas que la etapa 1) a la etapa 4) en el método de preparación del intermedio n.º VIII-2.

Etapa 5) Preparación de 10-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina (VI)

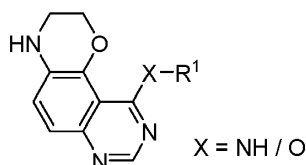


- 5 Se introdujeron 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona (20,3 g, 100 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (44,2 g, 100 mmol) en un matraz de fondo redondo, al que se le añadió acetonitrilo y se agitó bien, y luego se añadió 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) (15,2 g, 100 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. temperatura hasta que se completó la reacción. Se añadió agua y se agitó hasta que precipitó una gran cantidad de sólido, que se filtró con succión para proporcionar 28 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 87 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,58-7,47 (m, 3 H) , 6,70 (s, 1H), 4,41 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H); EM: 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 6) Preparación de N-(3-trifluorometil-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (intermedio n.º VIII-3)

- 15 Se disolvieron 10-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina (320 mg, 1 mmol), 4-((3-fluorobencil)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (285 mg, 1 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (17 mg, 0,1 mmol) en isopropanol y se agitaron a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se añadió agua, se agitó y se filtró con succión para proporcionar 424 mg de un producto sólido de color amarillo con un rendimiento del 90 %. EM: 471 [M+H]<sup>+</sup>.

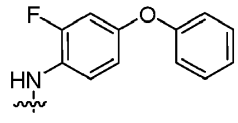
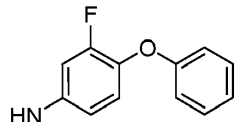
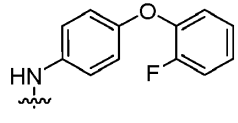
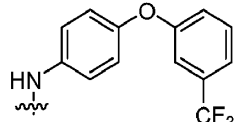
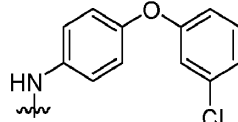
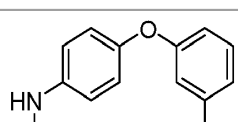
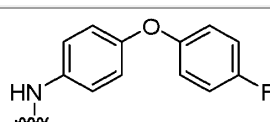
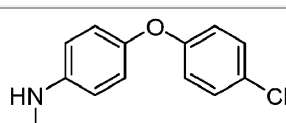
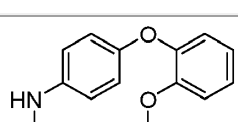
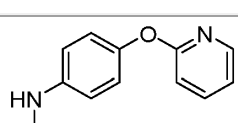
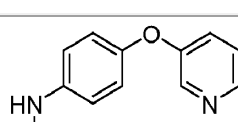
Preparación del intermedio n.º VIII-4 al intermedio n.º VIII-63

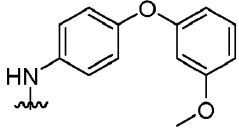
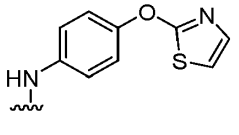
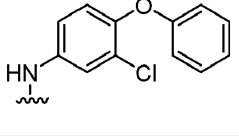
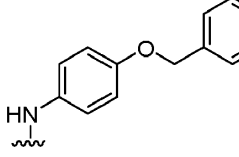
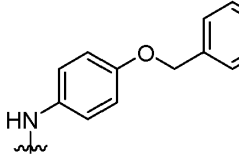
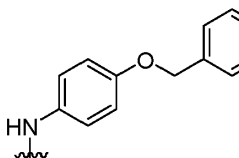
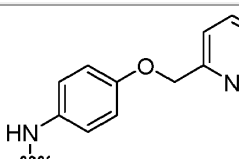
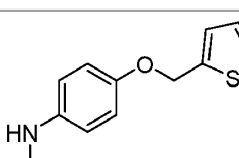
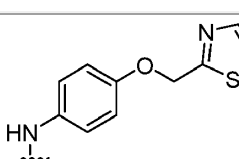
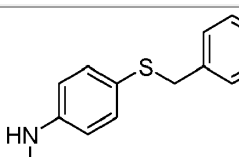


- 20 La etapa 1) a la etapa 4) son las mismas que la etapa 1) a la etapa 4) en el método sintético del intermedio n.º VIII-2.

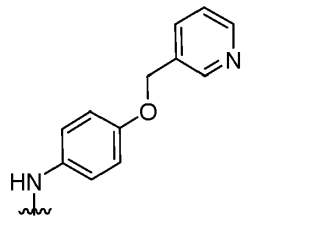
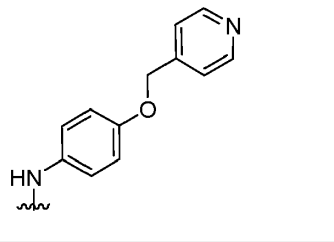
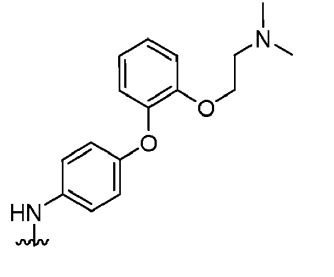
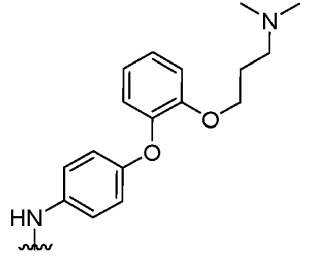
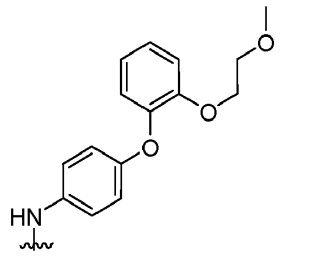
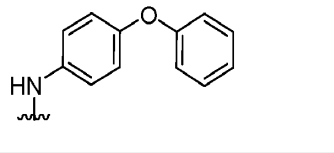
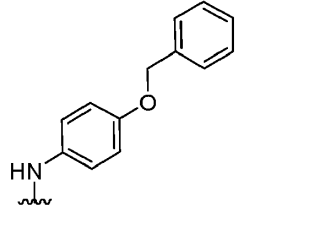
- 25 Etapa 5): Ver la etapa 5) en la ruta sintética del intermedio n.º VIII-2, en la que se usó la misma operación, y el método se llevó a cabo usando 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona (V) como material de partida, y reemplazando la 4-m-toliloxianilina por un equivalente molar equivalente de R<sup>1</sup>XH en la tabla siguiente. Los compuestos específicos son los siguientes:

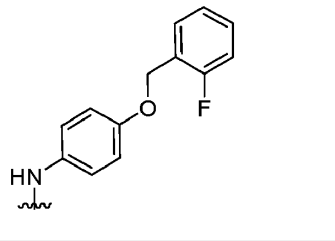
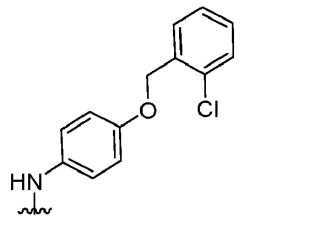
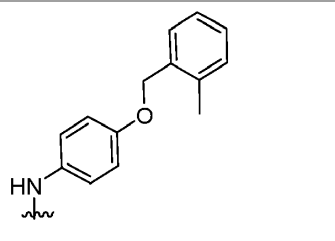
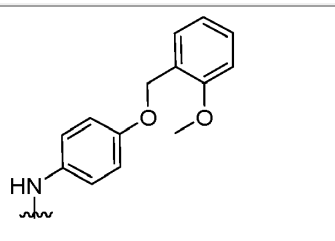
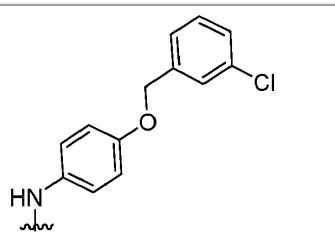
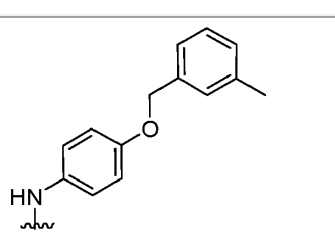
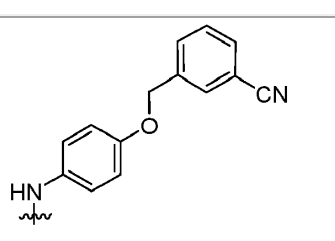
| Intermedio n.º | R <sup>1</sup> X | Nombre del compuesto  | LCMS m/z = (M+H) <sup>+</sup> |
|----------------|------------------|---|-------------------------------|
| VIII-4         |                  | N-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina  | 437                           |
| VIII-5         |                  | N-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 420                           |

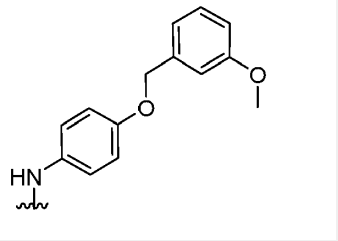
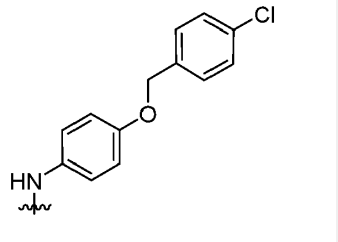
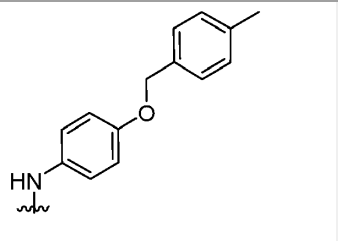
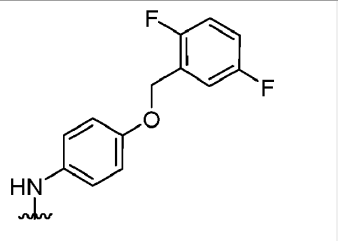
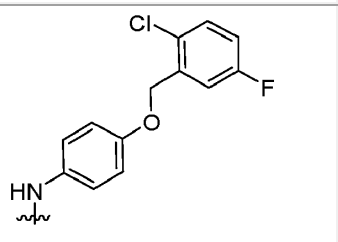
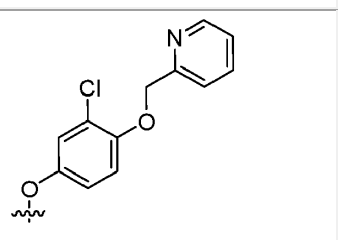
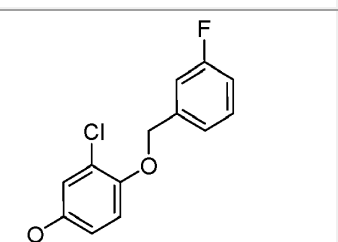
|         |   |   |     |
|---------|---|---|-----|
| VIII-6  |    | N-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina          | 389 |
| VIII-7  |    | N-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina          | 389 |
| VIII-8  |    | N-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 389 |
| VIII-9  |    | N-(4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 439 |
| VIII-10 |   | N-(4-(3-clorofenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina          | 405 |
| VIII-11 |  | N-(4-(3-fluorofenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 389 |
| VIII-12 |  | N-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 389 |
| VIII-13 |  | N-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina          | 405 |
| VIII-14 |  | N-(4-(2-metoxifenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 401 |
| VIII-15 |  | N-(4-(2-piridiloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina           | 372 |
| VIII-16 |  | N-(4-(3-piridiloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina           | 372 |

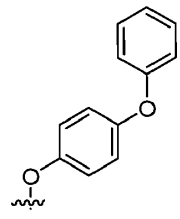
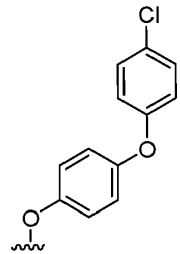
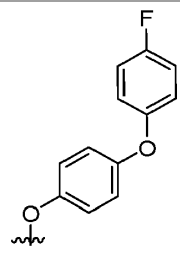
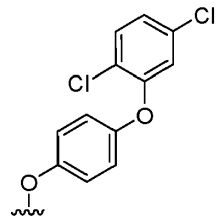
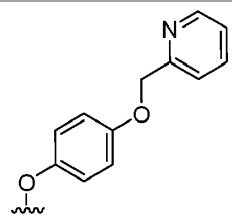
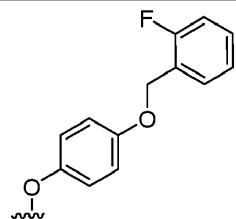
|         |   |   |     |
|---------|---|---|-----|
| VIII-17 |    | N-(4-(3-metoxifenoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina            | 401 |
| VIII-18 |    | N-(4-(tiazol-2-iloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina             | 378 |
| VIII-19 |    | N-(3-cloro-4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina               | 405 |
| VIII-20 |    | N-(4-(4-fluorobenciloksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 403 |
| VIII-21 |   | N-(4-(3-fluorobenciloksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 403 |
| VIII-22 |  | N-(4-(3-trifluorometilbenciloksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 453 |
| VIII-23 |  | N-(4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina        | 386 |
| VIII-24 |  | N-(4-(tiofen-2-ilmetoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 391 |
| VIII-25 |  | N-(4-(tiazol-2-ilmetoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 392 |
| VIII-26 |  | N-(4-(benciltio)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina                  | 401 |

|         |  |   |     |
|---------|--|---|-----|
| VIII-27 |  | N-(3-metoxi-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 433 |
| VIII-28 |  | N-(3-fluoro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 421 |
| VIII-29 |  | N-(4-(4-fluorofenil)tio)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina          | 405 |
| VIII-30 |  | N-(4-(2-fluoro-5-metilfenoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina    | 403 |
| VIII-31 |  | N-(4-(2-fluoro-5-cloro-fenoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina   | 423 |
| VIII-32 |  | N-(4-(2,5-difluorofenoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina        | 407 |
| VIII-33 |  | N-(4-(1-(3-fluorofenil)etoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina    | 417 |
| VIII-34 |  | N-(4-(1-(piridin-2-il)etoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina     | 400 |

|         |   |   |     |
|---------|---|---|-----|
| VIII-35 |    | N-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina                 | 386 |
| VIII-36 |    | N-(4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina                 | 386 |
| VIII-37 |   | N-(4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina   | 458 |
| VIII-38 |  | N-(4-(2-(3-(dimetilamino)propoxi)fenoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 472 |
| VIII-39 |  | N-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenoksi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina           | 445 |
| VIII-40 |  | N-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina                               | 371 |
| VIII-41 |  | N-(4-(benciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina                          | 385 |

|         |   |  |     |
|---------|---|--|-----|
| VIII-42 |    | N-(4-(2-fluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 403 |
| VIII-43 |    | N-(4-(2-clorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina  | 419 |
| VIII-44 |   | N-(4-(2-metilbenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina  | 399 |
| VIII-45 |  | N-(4-(2-metoxibenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 415 |
| VIII-46 |  | N-(4-(3-clorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina  | 419 |
| VIII-47 |  | N-(4-(3-metilbenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina  | 399 |
| VIII-48 |  | N-(4-(3-cianobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina  | 410 |

|         |   |  |     |
|---------|---|--|-----|
| VIII-49 |    | N-(4-(3-metoxibenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina         | 415 |
| VIII-50 |    | N-(4-(4-clorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina          | 419 |
| VIII-51 |   | N-(4-(4-metilbenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina          | 399 |
| VIII-52 |  | N-(4-(2,5-difluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina     | 421 |
| VIII-53 |  | N-(4-(2-cloro-5-fluorobenciloxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina | 437 |
| VIII-54 |  | 10-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina      | 421 |
| VIII-55 |  | 10-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina       | 438 |

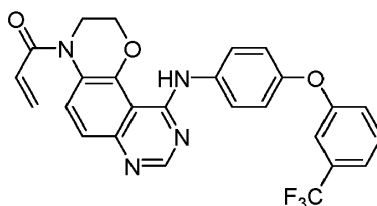
|         |   |   |     |
|---------|---|---|-----|
| VIII-56 |    | 10-(4-fenoxifenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina               | 372 |
| VIII-57 |    | 10-(4-(4-clorofenoxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina      | 406 |
| VIII-58 |   | 10-(4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina     | 390 |
| VIII-59 |  | 10-(4-(2,5-diclorofenoxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina  | 440 |
| VIII-60 |  | 10-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina | 387 |
| VIII-61 |  | 10-(4-(2-fluorobenciloxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina  | 404 |

|         |  |  |     |
|---------|--|--|-----|
| VIII-62 |  | 10-(4-(3-fluorobenciloxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina | 404 |
| VIII-63 |  | 10-(4-(4-fluorobenciloxi)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina | 404 |

Preparación de compuestos de ejemplo

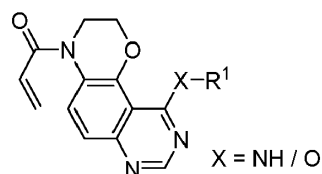
Ejemplo 1

5 Preparación de 1-(10-((4-(3-(trifluorometil) fenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona



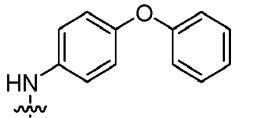
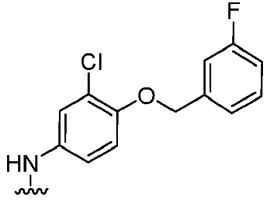
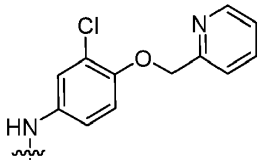
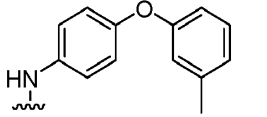
10 Se disolvió N-(4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (intermedio n.º VIII-9) (219 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano, al que se le añadió cloruro de acrilóilo (45,3 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de una  
 15 disolución acuosa de carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 196 mg de un sólido blancuzco, con un rendimiento del 80 %. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,03-7,71 (m, 3H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,24-7,03 (m, 2H), 6,92-6,69 (m, 1H), 6,43-6,18 (m, 1H), 6,00-5,76 (m, 1H), 4,68 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,5 Hz, 2H); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158,57, 157,66, 154,56, 151,72, 149,22, 144,48, 142,80, 135,76, 131,85, 130,33, 125,24, 123,57, 122,09, 121,93, 120,45, 119,89, 119,85, 119,21, 114,25, 114,21, 106,39, 68,71, 60,34, 45,62; EM: 493 [M+H]<sup>+</sup>.

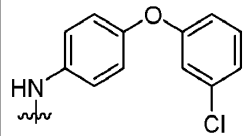
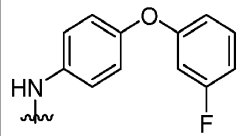
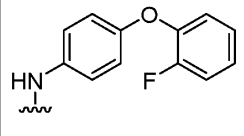
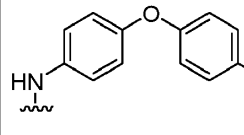
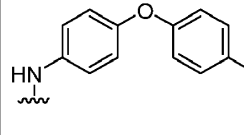
Ejemplos 2-42

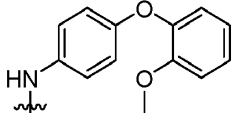
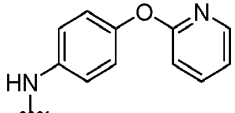
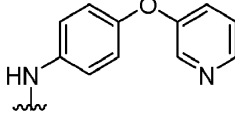
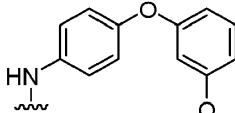


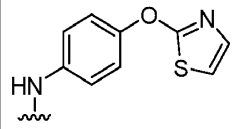
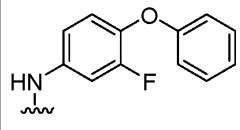
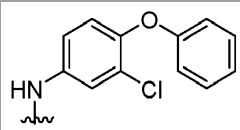
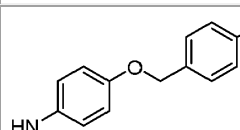
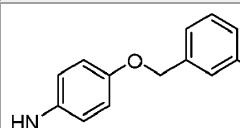
20 Con referencia al método de preparación del ejemplo 1, se utilizaron exactamente las mismas operaciones, y la N-(4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina se reemplazó por el mismo equivalente molar del intermedio representado por la fórmula (VIII), en la que R<sup>1</sup>X es el sustituyente en la siguiente tabla. Los compuestos de ejemplo específicos se muestran en la siguiente tabla:

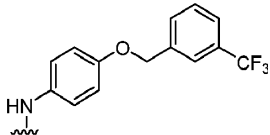
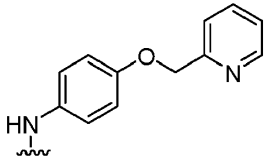
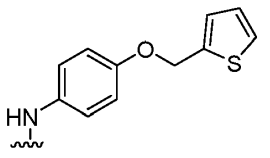
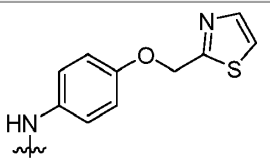
|  | R <sup>1</sup> X | Compuestos de ejemplo |
|--|------------------|-----------------------|
|  |                  |                       |

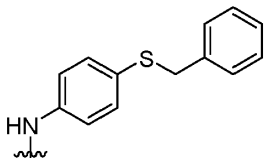
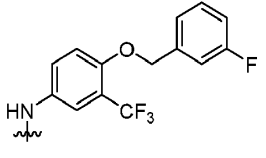
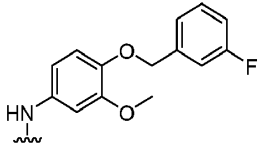
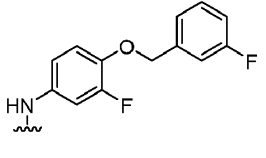
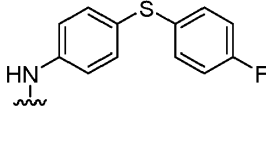
| Ejemplo n.º | Intermedio de partida n.º |   | Nombre   | LCMS<br>m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> | HRMN<br>=   |
|-------------|---------------------------|---|--|-----------------------------------|---|
| 2           | VIII-1                    |    | 1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona                       | 425                               | (400 M, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 5H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,07 (m, 2H).  |
| 3           | VIII-4                    |    | 1-(10-((3-cloro-4-((3-fluorobenciloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 491                               | (400 M, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 6H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,74-4,66 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H).   |
| 4           | VIII-5                    |  | 1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 474                               | (400 M, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,74-4,66 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H). |
| 5           | VIII-2                    |  | 1-(10-((4-(m-toliloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona                 | 439                               | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82-7,70 (m, 3H), 7,39-7,20 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87-6,65 (m, 3H), 6,39-6,22 (m, 1H), 6,05-5,69 (m, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).                  |

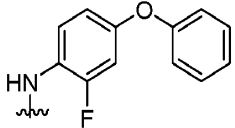
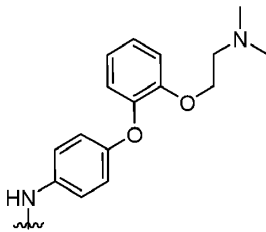
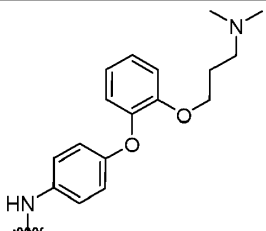
|    |         |   |  |     |   |
|----|---------|---|--|-----|---|
| 6  | VIII-10 |    | 1-(10-((4-(3-clorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona  | 459 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,90 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04-7,68 (m, 3H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,10 (m, 3H), 7,09-6,93 (m, 2H), 6,88-6,62 (m, 1H), 6,49-6,14 (m, 1H), 5,96-5,75 (m, 1H), 4,68 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,5 Hz, 2H).   |
| 7  | VIII-11 |    | 1-(10-((4-(3-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 443 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,90 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94-7,74 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04-6,90 (m, 1H), 6,90-6,71 (m, 3H), 6,38-6,24 (m, 1H), 6,01-5,73 (m, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,14-4,00 (m, 2H).          |
| 8  | VIII-8  |  | 1-(10-((4-(2-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 443 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,85 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91-7,70 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,11 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87-6,69 (m, 1H), 6,40-6,25 (m, 1H), 5,93-5,82 (m, 1H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H). |
| 9  | VIII-12 |  | 1-(10-((4-(4-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 443 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,85 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,35-7,16 (m, 3H), 7,14-7,00 (m, 4H), 6,86-6,71 (m, 1H), 6,38-6,25 (m, 1H), 5,93-5,82 (m, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H).  |
| 10 | VIII-13 |  | 1-(10-((4-(4-clorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona  | 459 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,89 (s, 1H), 8,56-8,36 (m, 1H), 8,03-7,62 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16-6,97 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,88   |

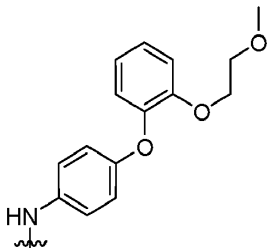
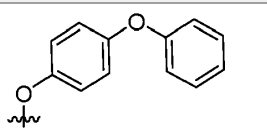
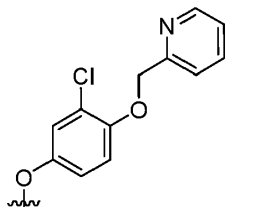
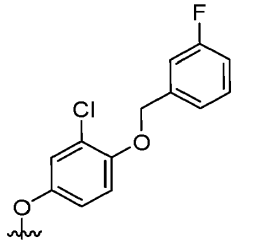
|    |         |   |   |     |   |
|----|---------|---|---|-----|---|
|    |         |   |   |     | (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,77-4,57 (m, 2H), 4,17-3,95 (m, 2H).   |
| 11 | VIII-14 |    | 1-(10-((4-(2-metoxifenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona  | 455 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,86-6,71 (m, 1H), 6,39-6,27 (m, 1H), 5,96-5,83 (m, 1H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H). |
| 12 | VIII-15 |    | 1-(10-((4-(piridin-2-iloxy)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 426 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,89 (s, 1H), 8,49-8,32 (m, 3H), 7,89-7,79 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87-6,71 (m, 1H), 6,38-6,26 (m, 1H), 5,93-5,83 (m, 1H), 4,68 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,5 Hz, 2H).                                    |
| 13 | VIII-16 |  | 1-(10-((4-(piridin-3-iloxy)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 426 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,89 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,94-7,71 (m, 4H), 7,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91-6,62 (1H, m), 6,41-6,26 (m, 1H), 5,94-5,82 (m, 1H), 4,74-4,61 (m, 2H), 4,13-4,01 (m, 2H).                             |
| 14 | VIII-17 |  | 1-(10-((4-(3-metoxifenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona  | 455 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99-7,69 (m, 3H), 7,41-7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89-6,67 (m, 2H), 6,65-6,49 (m, 2H), 6,39-6,23 (m, 1H), 5,99-5,83 (m, 1H), 4,76-4,61 (m, 2H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 3H).   |

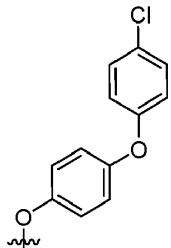
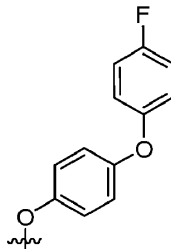
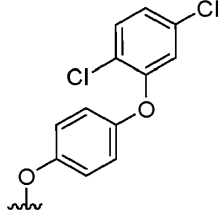
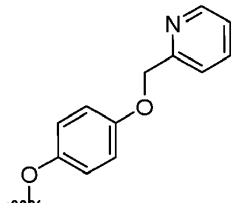
|    |         |   |  |     |  |
|----|---------|---|--|-----|--|
| 15 | VIII-18 |    | 1-(10-((4-(thiazol-2-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona    | 432 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03-7,72 (m, 3H), 7,47-7,28 (m, 4H), 7,22 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,91-6,65 (m, 1H), 6,40-6,21 (m, 1H), 5,97-5,81 (m, 1H), 4,69 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,6 Hz, 2H).  |
| 16 | VIII-7  |    | 1-(10-((3-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona      | 443 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27-8,03 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 1H), 7,52-7,30 (m, 3H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 6,87-6,68 (m, 1H), 6,50-6,24 (m, 1H), 6,02-5,81 (m, 1H), 4,75-4,57 (m, 2H), 4,08 (t, J = 4,7 Hz, 2H). |
| 17 | VIII-19 |  | 1-(10-((3-cloro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona       | 459 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,96 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06-7,69 (m, 3H), 7,51-7,31 (m, 5H), 7,29-7,18 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,77-4,59 (m, 2H), 4,18-4,00 (m, 2H).  |
| 18 | VIII-20 |  | 1-(10-((4-(4-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 457 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,36-7,15 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88-6,69 (m, 1H), 6,41-6,24 (m, 1H), 5,98-5,77 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H).           |
| 19 | VIII-21 |  | 1-(10-((4-(3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 457 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,78 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,9   |

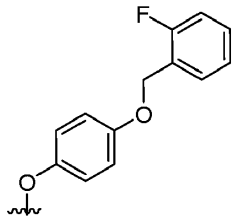
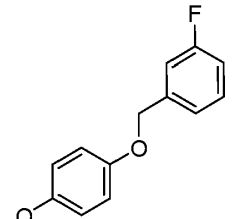
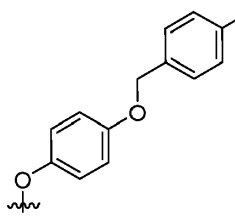
|    |         |   |   |     |   |
|----|---------|---|---|-----|---|
|    |         |   |   |     | Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,41- 6,23 (m, 1H), 5,95-5,80 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,74-4,60 (m, 2H), 4,17-4,00 (m, 2H).   |
| 20 | VIII-22 |    | 1-(10-((4-((3-trifluorometilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 507 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,77 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87-7,59 (m, 7H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86-6,70 (m, 1H), 6,38-6,25 (m, 1H), 5,93-5,82 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H).                    |
| 21 | VIII-23 |   | 1-(10-((4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona          | 440 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,58-7,44 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,40-6,22 (m, 1H), 5,96-5,80 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,79-4,61 (m, 2H), 4,15-3,96 (m, 2H).        |
| 22 | VIII-24 |  | 1-(10-((4-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona           | 445 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,77 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,13-6,98 (m, 3H), 6,88-6,69 (m, 1H), 6,41-6,26 (m, 1H), 5,97-5,82 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70-4,61 (m, 2H), 4,12-3,97 (m, 2H). |
| 23 | VIII-25 |  | 1-(10-((4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona           | 446 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,38-6,27 (m, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H).        |

|    |         |   |   |     |   |
|----|---------|---|---|-----|---|
| 24 | VIII-26 |    | 1-(10-((4-(benciltio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona                               | 455 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,87-7,74 (m, 3H), 7,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39-7,17 (m, 7H), 6,86-6,70 (m, 1H), 6,38-6,25 (m, 1H), 5,93-5,82 (m, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H).   |
| 25 | VIII-3  |    | 1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolina-4-il)prop-2-en-1-ona | 525 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,86-6,71 (m, 1H), 6,39-6,26 (m, 1H), 5,94-5,84 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,5 Hz, 2H). |
| 26 | VIII-27 |  | 1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-(metoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona          | 487 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,59-7,37 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2 H), 4,74-4,59 (m, 2H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).                             |
| 27 | VIII-28 |  | 1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona            | 475 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88-7,73 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 4H), 7,16-7,00 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,88-5,86 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,71-4,58 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H).   |
| 28 | VIII-29 |  | 1-(10-((4-((4-fluorofenil)tio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona                      | 459 | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 9,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,96-7,77 (m, 2H), 7,45-   |

|    |         |   |   |     |  |
|----|---------|---|---|-----|--|
|    |         |   |   |     | 7,30 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,87-6,70 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 2H), 4,13-4,03 (m, 2H).   |
| 29 | VIII-6  |    | 1-(10-((2-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona                       | 443 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,34 (s, 1H), 8,86-8,71 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,39 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 4H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,40-6,28 (m, 1H), 5,95-5,87 (m, 1H), 4,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H).  |
| 30 | VIII-37 |   | 1-(10-((4-(2-(2-(dimetilamino)etoksi)fenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona   | 512 | (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,44-8,22 (m, 1H), 7,98-7,49 (m, 3H), 7,48-7,21 (m, 2H), 7,19-6,97 (m, 4H), 6,92-6,65 (m, 2H), 6,47-6,31 (m, 1H), 5,95-5,77 (m, 1H), 5,06-5,00 (m, 2H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 2,35-2,19 (m, 4H).   |
| 31 | VIII-38 |  | 1-(10-((4-(2-(3-(dimetilamino)propoksi)fenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 526 | (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,44-8,28 (m, 1H), 7,89-7,57 (m, 3H), 7,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,79-6,69 (m, 1H), 6,46-6,30 (m, 1H), 5,98-5,78 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 4H). |

|    |         |   |   |  |
|----|---------|---|---|--|
| 32 | VIII-39 |    | 499<br>1-(10-((4-(2-(2-metoxietoxi)fenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | <p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 9,90-9,77 (m, 1H), 8,55-8,31 (m, 1H), 7,86-7,64 (m, 3H), 7,40-7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H).</p> |
| 33 | VIII-56 |    | 426<br>1-(10-(4-fenoxifenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona                           | <p>(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53-7,39 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20-7,04 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,33 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 4,14-3,98 (m, 2H).</p>  |
| 34 | VIII-54 |  | 475<br>1-(10-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona     | <p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 8,68-8,53 (m, 2H), 8,13-7,95 (m, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,39-6,28 (m, 1H), 5,93-5,86 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,54 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,5 Hz, 2H).</p>   |
| 35 | VIII-55 |  | 492<br>1-(10-(3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona    | <p>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 8,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,41-7,27 (m, 3H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 1H), 6,39-6,24 (m, 1H), 5,97-5,80 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,53 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H).</p>  |

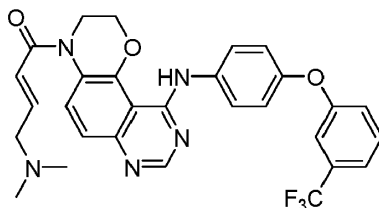
|    |         |   |  |     |   |
|----|---------|---|--|-----|---|
| 36 | VIII-57 |    | 1-(10-(4-(4-clorofenoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona      | 460 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 8,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,85-6,74 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 4,54 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,4 Hz, 2H).   |
| 37 | VIII-58 |    | 1-(10-(4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona     | 444 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 8,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43-7,19 (m, 4H), 7,19-7,01 (m, 4H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,41-6,26 (m, 1H), 5,95-5,81 (m, 1H), 4,54 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 2H).   |
| 38 | VIII-59 |   | 1-(10-(4-(2,5-diclorofenoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona  | 494 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,36-6,29 (m, 1H), 5,92-5,86 (m, 1H), 4,54 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,4 Hz, 2H).  |
| 39 | VIII-60 |  | 1-(10-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 441 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 8,61-8,59 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,08-7,93 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,85-6,74 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,91-5,86 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,53 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,8 Hz, 2H). |

|    |         |   |   |     |   |
|----|---------|---|---|-----|---|
| 40 | VIII-61 |    | 1-(10-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 458 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 8,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 1H), 6,38-6,29 (m, 1H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 2H). |
| 41 | VIII-62 |    | 1-(10-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 458 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 8,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,86-6,71 (m, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 5,92-5,84 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H).                                       |
| 42 | VIII-63 |  | 1-(10-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona | 458 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,36-6,27 (m, 1H), 5,93-5,84 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,53 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,4 Hz, 2H).      |

## Ejemplo 43

Preparación de (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona

5



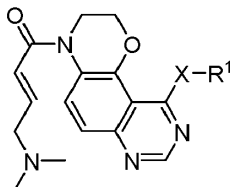
Se disolvió N-(4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (VIII-9) (219 mg, 0,5 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y dimetilformamida, y se añadió el clorhidrato del ácido trans-4-dimetilaminocrotónico (92 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para

10

proporcionar 208 mg de un sólido blancuzco con un rendimiento del 76 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,92 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,18 (s, 6H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158,57, 157,66, 154,56, 151,72, 149,22, 144,48, 142,80, 135,76, 131,85, 130,33, 125,24, 123,57, 122,09, 121,93, 120,45, 119,89, 119,85, 119,21, 114,25, 114,21, 106,39, 68,71, 60,34, 45,62; EM: 550  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

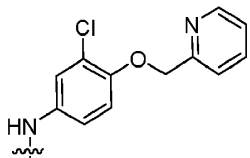
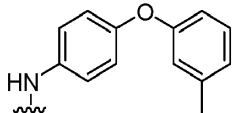
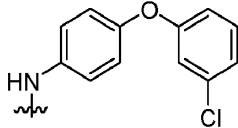
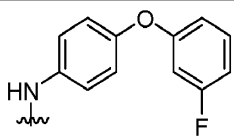
Ejemplos 44-90

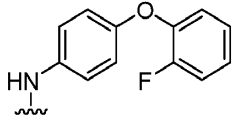
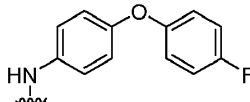
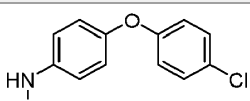
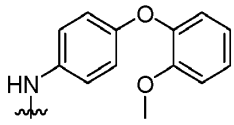


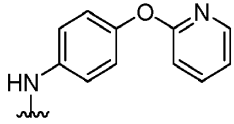
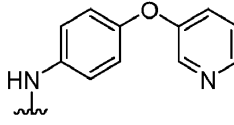
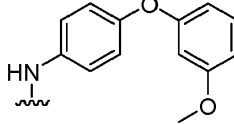
10

Con referencia al método de preparación del ejemplo 43, se utilizaron exactamente las mismas operaciones, y la N-(4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (VIII-9) se reemplazó por el mismo equivalente molar del intermedio representado por la fórmula (VIII), en la que  $\text{R}^1\text{X}$  es el sustituyente en la siguiente tabla. Los compuestos de ejemplo específicos se muestran en la siguiente tabla:

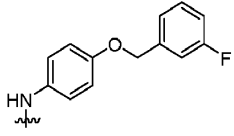
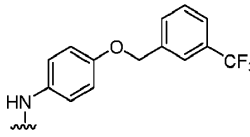
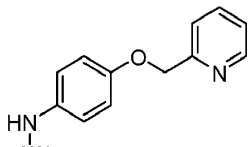
| Ejemplo n.º | Intermedio de partida n.º | $\text{R}^1\text{X}$ | Compuestos de ejemplo  |                              |  |
|-------------|---------------------------|----------------------|--|------------------------------|--|
|             |                           |                      | Nombre   | LC MS m/z (M+H) <sup>+</sup> | HRMN   |
| 44          | VIII-1                    |                      | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona                       | 482                          | (400 M, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,56 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,61 (sa, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 6H), 6,72-6,64 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,46 (s, 6H).  |
| 45          | VIII-4                    |                      | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona | 548                          | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,89-6,74 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). |

|    |         |   |  |     |  |
|----|---------|---|--|-----|--|
| 46 | VIII-5  |    | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona | 531 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,81 (s, 1H), 8,64-8,58 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,92-7,75 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). |
| 47 | VIII-2  |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(m-toliloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona                 | 496 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).   |
| 48 | VIII-10 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-clorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona              | 516 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,90 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,59 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).   |
| 49 | VIII-11 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona             | 500 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,90 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93-7,74 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 3H), 6,59 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,13-   |

|    |         |   |   |     |   |
|----|---------|---|---|-----|---|
|    |         |   |   |     | 3,05 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).   |
| 50 | VIII-8  |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2-fluorofenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 500 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,85 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,17 (s, 6H). |
| 51 | VIII-12 |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(4-fluorofenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 500 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,86 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 4H), 6,89-6,77 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H).  |
| 52 | VIII-13 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(4-clorofenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 516 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).                                  |
| 53 | VIII-14 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2-metoxifenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 512 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,57  |

|    |         |   |   |     |  |
|----|---------|---|---|-----|--|
|    |         |   |   |     | (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).  |
| 54 | VIII-15 |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(piridin-2-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 483 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,90 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 3 H), 7,43 (t, J = 2,3Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 6 H). |
| 55 | VIII-16 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(piridin-3-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 483 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H).           |
| 56 | VIII-17 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-metoxifenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 512 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96-7,74 (m, 3H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,89-6,75 (m, 1 H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,63-6,52 (m, 3H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).   |

|    |         |  |   |     |   |
|----|---------|--|---|-----|---|
| 57 | VIII-18 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(tiazol-2-iloksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona     | 489 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96-7,82 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,64-6,54 (m, 1H), 4,68 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H).   |
| 58 | VIII-7  |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona       | 500 | (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,33 (s, 6H).   |
| 59 | VIII-19 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-cloro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona        | 516 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,95 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,94-7,76 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,68 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,18 (s, 6H). |
| 60 | VIII-20 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(4-fluorobencil)oksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 514 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90-7,72 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 3H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11-  |

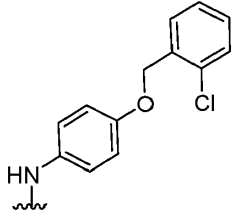
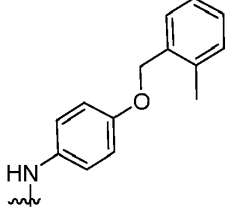
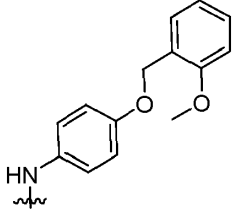
|    |         |   |   |     |  |
|----|---------|---|---|-----|--|
|    |         |   |   |     | 3,04 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).  |
| 61 | VIII-21 |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona           | 514 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,51-7,40 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).   |
| 62 | VIII-22 |   | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-(trifluorometil)bencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 564 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86-7,76 (m, 3H), 7,75-7,61 (m, 4H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H).  |
| 63 | VIII-23 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((2-piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona         | 497 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,63-8,56 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). |

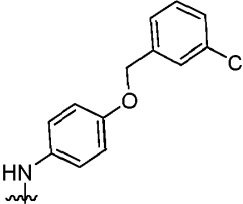
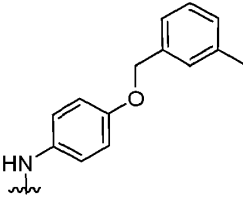
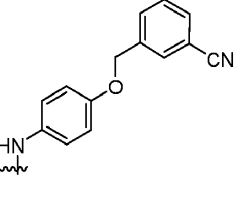
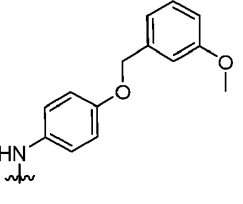
|    |         |  |   |     |  |
|----|---------|--|---|-----|--|
| 64 | VIII-24 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(tiofen-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona                    | 502 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,86-6,76 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,69-4,62 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,17 (s, 6H). |
| 65 | VIII-25 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(tiazol-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona                    | 503 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).             |
| 66 | VIII-26 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(benciltio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona                             | 512 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,91-7,76 (m, 3H), 7,42-7,20 (m, 8H), 6,89-6,75 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).   |
| 67 | VIII-3  |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-(3-fluorobencil)oksi-3-(trifluorometil)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 582 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,69-4,62 (m, 2H), 4,09-4,02 (m,             |

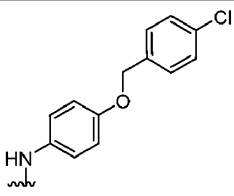
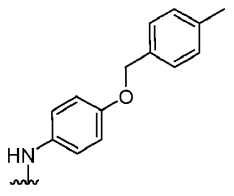
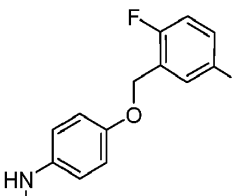
|    |         |  |  |     |   |
|----|---------|--|--|-----|---|
|    |         |  |  |     | 2H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).   |
| 68 | VIII-27 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-fluorobencil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 544 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,21-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,67 (t, J = 4,5 Hz, 2 H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,18 (s, 6H). |
| 69 | VIII-28 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-fluorofenil)oxi)-3-fluorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 532 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96-7,77 (m, 2H), 7,54-7,40 (m, 2H), 7,37-7,15 (m, 5H), 6,89-6,77 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,73-4,61 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).  |
| 70 | VIII-29 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-fluorofenil)tio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona           | 516 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96-7,82 (m, 3H), 7,43-7,32 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).  |
| 71 | VIII-30 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((2-fluoro-5-metilfenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona     | 514 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,96-9,72 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98-7,63 (m, 3H), 7,37-7,15 (m, 2H), 7,10-6,92 (m, 4H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,67-6,47 (m, 1H), 4,83-4,47 (m, 2H), 4,14-3,87 (m, 2H), 3,15-2,94 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 3H), 2,22-2,00 (s, 6H).  |

|    |         |  |   |     |   |
|----|---------|--|---|-----|---|
| 73 | VIII-32 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2,5-difluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 518 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02-7,61 (m, 3H), 7,57-7,41 (m, 1H), 7,38-7,21 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87-6,72 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).   |
| 74 | VIII-33 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((1-(3-fluorofenil)etoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 528 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,70 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47-7,34 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 3H), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85-6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,61-5,39 (m, 1H), 4,62 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,56 (d, J = 6,3 Hz, 3H). |
| 75 | VIII-34 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 511 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,73 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 8,66-8,51 (m, 1H), 8,44-8,29 (m, 1H), 7,88-7,74 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 2H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,55 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 5,62-5,35 (m, 1H), 4,73-4,54 (m, 2H), 4,11-3,92 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 3H), 3,06 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H).      |
| 76 | VIII-35 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-piridin-3-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona   | 497 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,59-8,51 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,84-7,70 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H),   |

|    |         |  |  |     |   |
|----|---------|--|--|-----|---|
|    |         |  |  |     | 7,47-7,38 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,84-6,74 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,90-4,42 (m, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,23-2,02 (s, 6H).  |
| 77 | VIII-36 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-piridin-4-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 497 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90-6,73 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). |
| 78 | VIII-41 |  | (E)-1-(10-((4-benciloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona           | 496 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H).                  |
| 79 | VIII-42 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((2-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona    | 514 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,77 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07  |

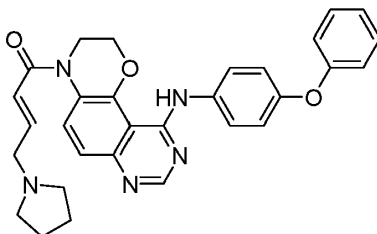
|    |         |   |  |     |  |
|----|---------|---|--|-----|--|
|    |         |   |  |     | (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).   |
| 80 | VIII-43 |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2-clorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 530 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,77 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).   |
| 81 | VIII-44 |   | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2-metilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 510 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 4H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 6H).   |
| 82 | VIII-45 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2-metoxibencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 526 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). |

|    |         |   |  |     |  |
|----|---------|---|--|-----|--|
| 83 | VIII-46 |    | (E)-1-(10-((4-((3-clorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona | 530 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).            |
| 84 | VIII-47 |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-metilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 510 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 4H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 6H).                  |
| 85 | VIII-48 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-cianobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona  | 521 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). |
| 86 | VIII-49 |  | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-metoxibencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 526 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,38-7,19 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 4H), 6,94-6,74 (m, 2H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,68-   |

|    |         |   |  |     |   |
|----|---------|---|--|-----|---|
|    |         |   |  |     | 4,57 (m, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).  |
| 87 | VIII-50 |    | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(4-clorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona      | 530 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).                             |
| 88 | VIII-51 |   | (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(4-metilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona      | 510 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,75 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 6H). |
| 89 | VIII-52 |  | (E)-1-(10-((4-(2,5-difluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona | 532 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 3H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,88-6,75 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,17 (s, 6H).  |

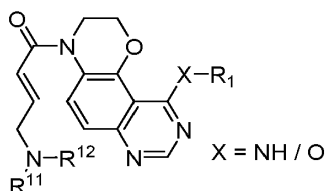
|    |         |  |   |     |   |
|----|---------|--|---|-----|---|
| 90 | VIII-53 |  | (E)-1-(10-((4-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona | 548 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,36-7,17 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,88-6,73 (m, 1H), 6,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,18 (s, 6H). |
|----|---------|--|---|-----|---|

Ejemplo 91: Preparación de (E)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona



- 5 Se disolvió N-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (VIII-1) (185 mg, 0,5 mmol) en un disolvente mixto de diclorometano y dimetilformamida, al que se le añadió cloruro de 4-bromocrotonilo (91 mg, 0,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se concentró y se disolvió directamente en acetonitrilo, al que se le añadieron diisopropiltilamina (129 mg, 1 mmol) y pirrolidina (67 mg, 1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta
- 10 que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 63 mg de un sólido blancuzco con un rendimiento del 25 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 4,67 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,49-2,45 (m,
- 15 4H), 1,72-1,67 (m, 4H); EM: 508 [M+H]<sup>+</sup>.

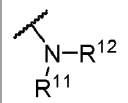
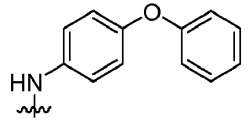
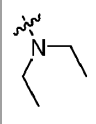
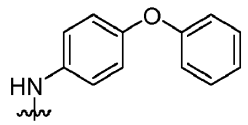
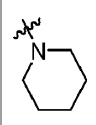
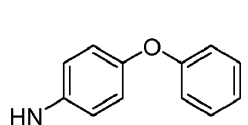
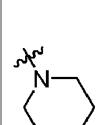
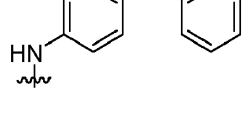
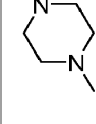
Ejemplos 92-111

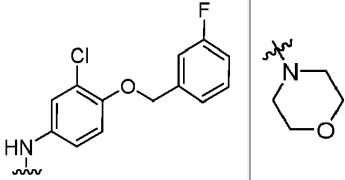
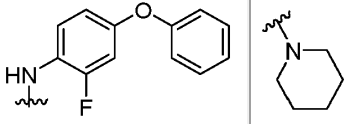
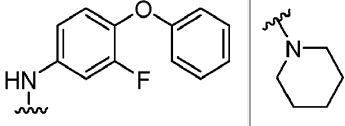


Con referencia al método de preparación del ejemplo 91, se utilizaron exactamente las mismas operaciones, y la N-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (VIII-1) se reemplazó por el mismo equivalente molar del intermedio representado por la fórmula (VIII), en la que R<sup>1</sup>X es el sustituyente en la tabla siguiente, y la

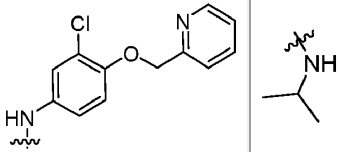
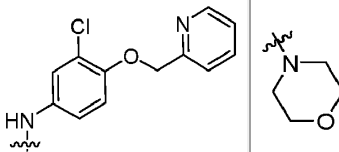
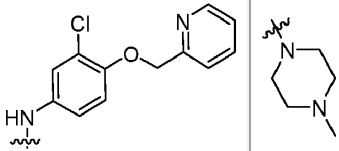
pirrolidina se reemplazó por un equivalente molar equivalente de  $\text{HN}-\text{R}^{12}$ . Los compuestos de ejemplo específicos se muestran en la siguiente tabla:

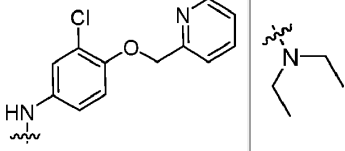
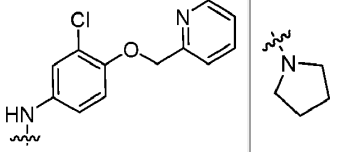
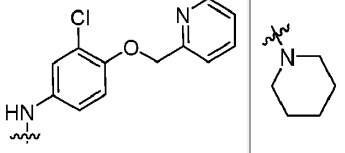
|  | R <sub>1</sub> X | Compuesto de ejemplo |
|--|------------------|----------------------|
|--|------------------|----------------------|

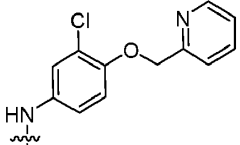
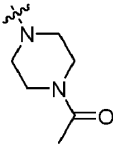
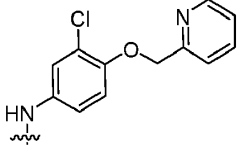
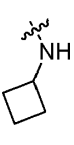
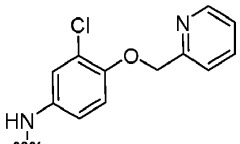
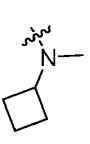
| Ejemplo n.º | Intermedio de partida n.º |    | Nombre  | LCMS m/z = (M+H) <sup>+</sup>   | HRMN |   |
|-------------|---------------------------|---|---|---|------|---|
| 92          | VIII-1                    |    |    | (E)-4-(dietilamino)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona           | 510  | (400 M, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,61 (sa, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 6H), 6,72-6,64 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,64 (ancho, 2H), 3,02-2,98 (m, 2H), 1,66 (ancho, 2H), 1,31-1,27 (m, 6H).                   |
| 93          | VIII-1                    |   |   | (E)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona        | 522  | (400 M, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 4H), 1,49-1,47 (m, 4H), 1,42-1,36 (m, 2H). |
| 94          | VIII-1                    |  |  | (E)-4-morfolino-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona               | 524  | (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88-7,73 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16-7,00 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,68-6,53 (m, 1H), 4,71-4,53 (m, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,57 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,14 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,43-2,34 (m, 4H).  |
| 95          | VIII-1                    |  |  | (E)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 537  | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86-7,72 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H),   |

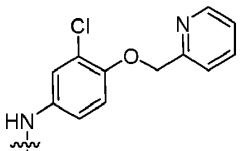

|    |        |   |  |  |  |   |
|----|--------|---|--|--|--|---|
|    |        |   |  |  | 6,85-6,76 (m, 1H), 6,59 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,49-2,22 (m, 8H), 2,17 (s, 3H). |   |
| 96 | VIII-4 |    |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona | 590  | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,82 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90-7,74 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 4H). |
| 97 | VIII-6 |  |  | (E)-1-(10-((2-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona        | 540  | (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,77-8,65 (m, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 7,69-7,47 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,86-6,71 (m, 2H), 6,68-6,61 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,08-2,91 (m, 4H), 1,64-1,45 (m, 6H).   |
| 98 | VIII-7 |  |  | (E)-1-(10-((3-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona        | 540  | (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,51 (s, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,93-7,79 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,17-6,97 (m, 4H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,66 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,76-4,65 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,58-2,42 (m, 4H), 1,68-1,60 (m,   |

|     |        |  |  |  |     |   |
|-----|--------|--|--|--|-----|---|
|     |        |  |  |  |     | 4H), 1,55-1,47 (m, 2H).   |
| 99  | VIII-8 |  |  | (E)-1-(10-((4-(2-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((4-metoxibutil)amino)but-2-en-1-ona                 | 558 | (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,45-8,40 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 1H), 4,84-4,69 (m, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 4H).  |
| 100 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona | 557 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,82 (s, 1H), 8,64-8,55 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95-7,73 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,32-7,16 (m, 2H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,55 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 1H), 0,49-0,23 (m, 4H). |
| 101 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclopropilamino)but-2-en-1-ona        | 543 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,82 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,66 (re, J = 6,2 Hz, 1H), 7,58 (re, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,08 (re, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (re, J = 14,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,64 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J =                      |

|     |        |   |  |  |     |   |
|-----|--------|---|--|--|-----|---|
|     |        |   |  |  |     | 4,1 Hz, 2H), 3,51-3,50 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 0,41-0,37 (m, 2H), 0,27-0,23 (m, 2H).   |
| 102 | VIII-5 |    |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona        | 545 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,80-6,68 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,67 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,31-3,31 (m, 1H), 2,68-2,66 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 6H). |
| 103 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona               | 573 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93-7,78 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 1H), 6,72-6,60 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,66-2,51 (m, 4H).  |
| 104 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona | 586 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,82 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,86-7,68 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H),  |

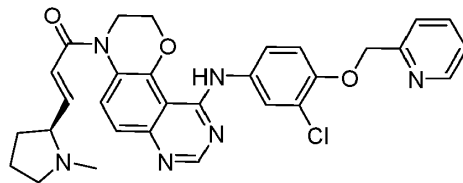
|     |        |   |  |  |     |  |
|-----|--------|---|--|--|-----|--|
|     |        |   |  |  |     | 7,33-7,23 (m, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,70-6,52 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,52-2,30 (m, 8H), 2,22 (s, 3H).  |
| 105 | VIII-5 |    |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona     | 559 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,84 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,79-7,61 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 6,90-6,61 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,68 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,39-3,31 (m, 6H), 1,18-0,97 (m, 6H).                    |
| 106 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona | 557 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 4H). |
| 107 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona  | 571 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,63-8,56 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,92-7,71 (m, 2H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 6,92-6,61 (m, 2H),  |

|     |        |   |   |  |     |  |
|-----|--------|---|---|--|-----|--|
|     |        |   |   |  |     | 5,31 (s, 2H), 4,68 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,36-3,30 (m, 4H), 1,86-1,30 (m, 8H).  |
| 108 | VIII-5 |    |    | (E)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona | 614 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,86 (s, 1H), 8,65-8,56 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96-7,72 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 1H), 6,75-6,58 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,67 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,52-3,35 (m, 6H), 2,79-2,51 (m, 4H), 2,00 (s, 3H).   |
| 109 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona        | 557 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,59 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,35-3,34 (m, 1H), 3,32 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H). |
| 110 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutil(metil)amino)but-2-en-1-ona | 571 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,94-7,77 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-   |

|     |        |  |  |  |     |  |
|-----|--------|--|--|--|-----|--|
|     |        |  |  |  |     | 7,34 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,62-6,52 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H).   |
| 111 | VIII-5 |  |  | (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(isopropil(metil) amino)but-2-en-1-ona | 559 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,83 (s, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 1H), 6,64-6,55 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H). |

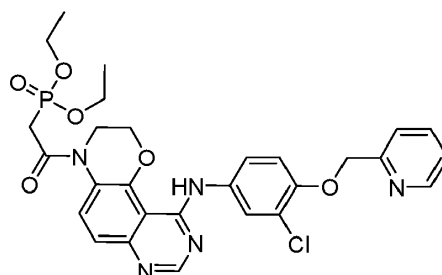
## Ejemplo 112

Preparación de (S,E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-en-1-ona



5

Etapla 1) Preparación de (2-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-2-oxoetil)fosfato de dietilo



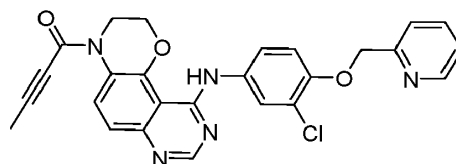
5 Se disolvieron N-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (VIII-5) (210 mg, 0,5 mmol) y ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,5 mmol) en tetrahidrofurano, al que se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (81 mg, 0,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se añadieron agua y acetato de etilo para la extracción, la fase orgánica se concentró y se purificó usando una cromatografía en columna para proporcionar 253 mg de un sólido amarillo con un rendimiento del 85 %. EM: 598 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) Preparación de (S,E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-en-1-ona

10 Se disolvió (2-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-2-oxoetil)fosfato de dietilo (253 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta -78 °C, y se añadió gota a gota 1 mol/l de disolución en tolueno de bis-trimetilsililamida de litio (0,83 ml, 0,83 mmol) y se agitó hasta que desaparecieron todos los materiales. Se añadió (S)-1-metilpirrolidinil-2-carbaldehído (48,6 mg, 0,43 mmol), la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción. Se añadieron agua y acetato  
15 de etilo para la extracción, la fase orgánica se concentró y se purificó usando una cromatografía en columna para proporcionar 167 mg de un sólido blancuzco con un rendimiento del 70 %. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,65-8,56 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95-7,72 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,77-6,64 (m, 1H), 6,64-6,48 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,16-3,92 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,29-2,11 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H); EM: 557 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 113

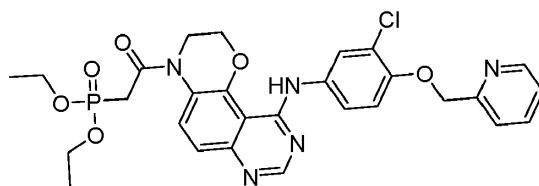
Preparación de 1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-ino-1-ona



25 Se disolvió ácido but-2-inoico (42 mg, 0,5 mmol) en diclorometano y se añadieron gota a gota 0,05 mL de dimetilformamida, que se había enfriado en un baño de hielo, y luego se añadió cloruro de oxalilo (32 mg, 0,25 mmol). Después de agitar durante 0,5 h, se añadió N-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (VIII-5) (210 mg, 0,5 mmol) y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante una disolución acuosa de carbonato de potasio,  
30 se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y purificó usando una cromatografía en columna para proporcionar 75 mg de un producto sólido blancuzco, con un rendimiento del 31 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40-8,34 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 5,34-5,28 (m, 2H), 4,76-4,68 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,14 (s, 3H). MS: 486 [M+H]<sup>+</sup>.

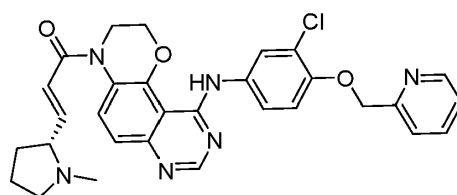
35 Ejemplo 114: Preparación de (R,E)-1-(10-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1): Preparación de (2-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo



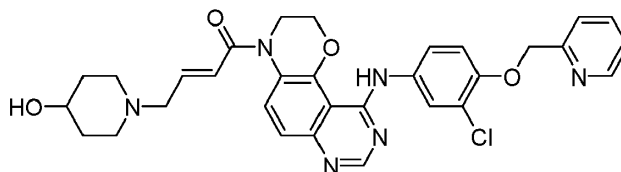
Se disolvieron N-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (210 mg, 0,5 mmol) y ácido 2-(dietoxifosforil)acético (98 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano, al que se le añadió N,N'-carbonildiimidazol, (81 mg, 0,5 mmol), la disolución se agitó en un baño de aceite a 40 °C hasta que la reacción se completó. Se agregaron agua y acetato de etilo para la extracción, la fase orgánica se concentró y se purificó usando una cromatografía en columna para proporcionar 254 mg de un sólido amarillo con un rendimiento del 85 %. EM: 598 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) Preparación de (R,E)-1-(10-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-3-(1-metilpirrolidinil-2-il)prop-2-en-1-ona



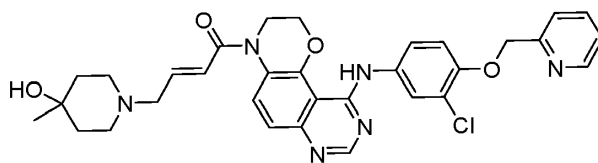
Se disolvió (2-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (254 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano, se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota 1 mol/l de una disolución en tolueno de bis-trimetilsililamida de litio (0,65 ml, 0,65 mmol), que se agitó hasta que desaparecieron todos los materiales. Se añadió (R)-1-metilpirrolidinil-2-carbaldehído (48,6 mg, 0,43 mmol) y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción. Se agregaron agua y acetato de etilo para la extracción, la fase orgánica se concentró y se separó mediante una cromatografía líquida de alta resolución para proporcionar 154 mg de sólido blanco con un rendimiento del 65 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,92-7,74 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,55 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,11-3,97 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 1,63-1,49 (m, 1H); EM: 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 115: Preparación de (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona



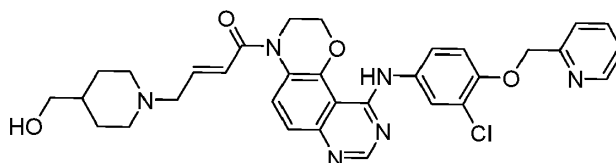
Se disolvió N-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (210 mg, 0,5 mmol) en dimetilformamida, a la que se le añadió cloruro de 4-bromocrotonilo (91 mg, 0,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se concentró y se disolvió directamente en acetonitrilo, al que se le añadieron diisopropiletilamina (129 mg, 1 mmol) y piperidin-4-ol (101 mg, 1 mmol), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y purificó mediante una cromatografía líquida de alta resolución para proporcionar 97 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 33 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,81 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H), 6,86-6,76 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,69 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,07 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,37 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H); EM: 587 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 116: Preparación de (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-hidroxil-4-metilpiperidin-1-il)but-2-en-1-ona



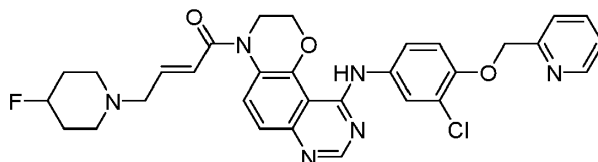
5 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de 4-metilpiperidin-4-ol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94-7,72 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,26 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,86-6,74 (m, 1H), 6,62-6,46 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,65 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,19-3,06 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 4H), 1,51-1,26 (m, 4H), 1,08 (s, 3H); EM: 601  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 117: Preparación de (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona



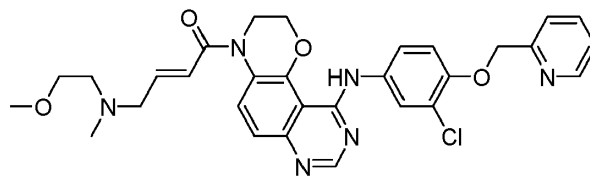
10 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de piperidin-4-ilmetanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,88 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,28 (t,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,57 (día,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 4,37 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,23 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,12 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J = 11,1$  Hz, 2H), 1,92 (t,  $J = 11,4$  Hz, 2H), 1,63 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 1,37-1,25 (m, 1H), 1,18-1,04 (m, 2H); EM: 601  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 118: Preparación de (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)but-2-en-1-ona



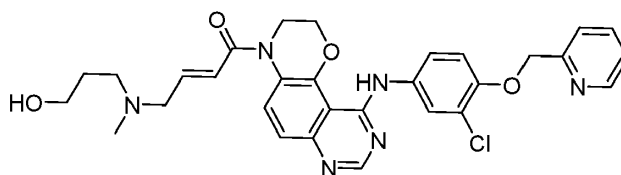
20 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de 4-fluoropiperidina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,93-7,76 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,59 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t,  $J = 4,7$  Hz, 3H), 4,04 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,15 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 2,55 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,70 (s, 2H); EM: 589  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Ejemplo 119: Preparación de (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona



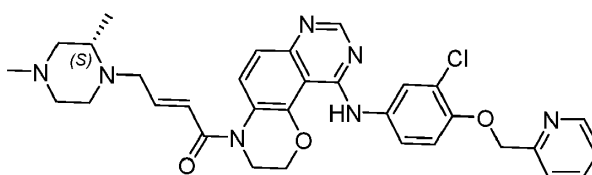
30 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de N-(2-metoxietil metilamina). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,93-7,73 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 1H), 6,64-6,51 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,65 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,04 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,40 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 3,24-3,14 (m, 5H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); EM: 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 120: Preparación de (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(3-hidroxipropil)(metil)amino)but-2-en-1-ona



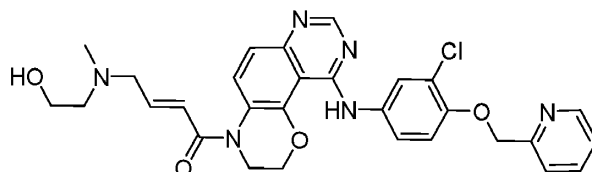
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de 3-(metilamino)-1-propanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,92-7,76 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,37 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 1H), 6,58 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,04 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 3,44 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 3,15 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,39 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H); EM: 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 121: Preparación de (S,E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona



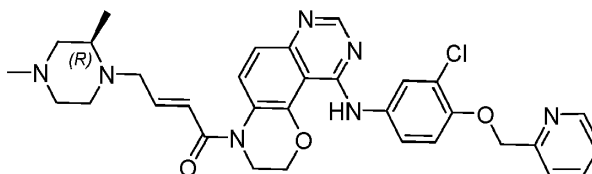
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de (S)-1,3-dimetilpiperazina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,80 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,87 (t,  $J = 7,7$ , 1,9 Hz, 1H), 7,84-7,69 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,26 (t,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,65-6,51 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,72-4,56 (m, 2H), 4,13-3,90 (m, 2H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,74 (t,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 0,96 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); EM: 600  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 122: Preparación de (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)but-2-en-1-ona



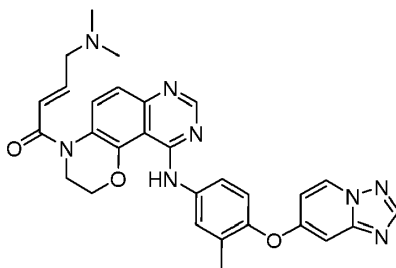
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de 2-metilaminoetanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,37 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,61 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 4,38 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,05 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,20 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,44 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,22 (s, 3H); EM: 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 123: Preparación de (R,E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona



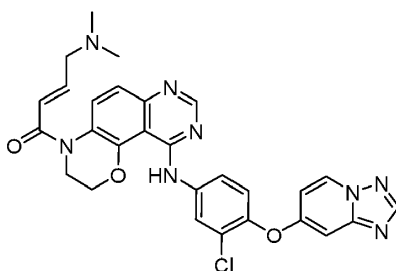
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 115, excepto que se reemplazó el piperidin-4-ol por el mismo equivalente molar de (R)-1,3-dimetilpiperazina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,82 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,92-7,72 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,37 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,66-6,51 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,72-4,59 (m, 2H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,50 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 3,13-2,96 (m, 2H), 2,70 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,26 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 1,76 (s, 1H), 0,97 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H); EM: 600  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 124: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona



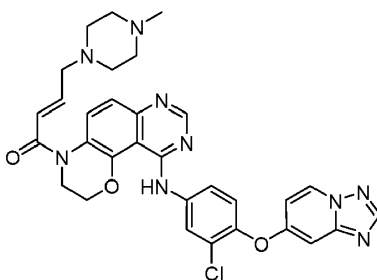
5 Se disolvió la N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-  
amina (213 mg, 0,5 mmol) en dimetilformamida, a la que se le añadió clorhidrato de cloruro de (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoilo (137 mg, 0,75 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la  
10 reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y purificó mediante una cromatografía líquida de alta resolución para proporcionar 200 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 75 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97-7,69 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (día, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,87-6,72 (m, 2H), 6,64-6,52 (m, 1H), 4,69 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,33-2,03 (m, 9H); EM: 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 125: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona



15 Se disolvió N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-  
amina (223 mg, 0,5 mmol) en dimetilformamida, a la que se le añadió clorhidrato de cloruro de (E)-4-(dimetilamino)but-2-  
20 enoilo (137 mg, 0,75 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la  
reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de una disolución acuosa de carbonato de potasio, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y purificó mediante una cromatografía líquida de alta resolución para proporcionar 195 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 70 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,03 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,93-7,73 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), 4,69 (t, 2H), 4,06 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,17 (s, 6H); EM: 557 [M+H]<sup>+</sup>.

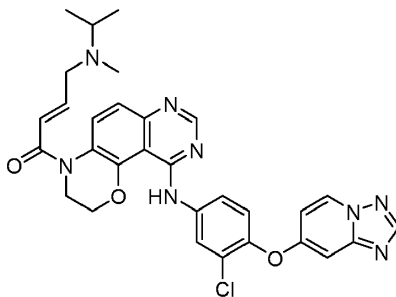
25 Ejemplo 126: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona



30 Se disolvió N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-  
amina (223 mg, 0,5 mmol) en dimetilformamida, a la que se le añadió cloruro de 4-bromocrotonilo (91 mg, 0,5 mmol) y se  
agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de agua,  
se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se concentró y se disolvió directamente en acetonitrilo, al que se le  
añadieron diisopropiletilamina (129 mg, 1 mmol) y 1-metilpiperazina (100 mg, 1 mmol), y se agitó a temperatura  
ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de agua, se extrajo con

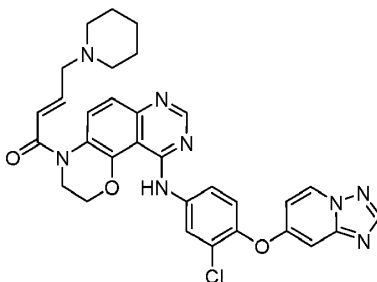
acetato de etilo, la fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía líquida de alta resolución para proporcionar un sólido blanco de 125 mg con un rendimiento del 41 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,46-8,38 (m, 2H), 8,21-8,18 (m, 2H), 7,73 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,64 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,18 (dd,  $J = 6,1, 1,6$  Hz, 2H), 2,76-2,62 (m, 4H), 2,61-2,45 (m, 4H), 2,40 (s, 3H); EM: 612  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 127: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona



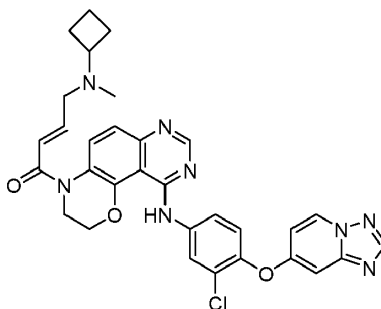
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 126, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de N-isopropilmetilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 1,7$  Hz, 2H), 8,22-8,16 (m, 2H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1 H), 6,73 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 4,64 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,06 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,41 (dd,  $J = 6,6, 1,4$  Hz, 2H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,06 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H); EM: 585  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 128: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona



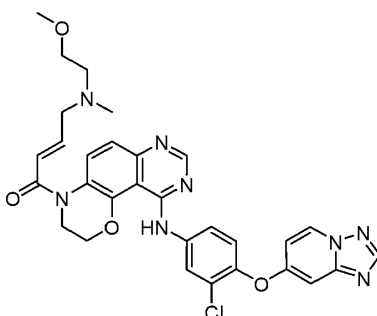
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 126, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de piperidina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,73 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,99 (dd,  $J = 7,5, 2,6$  Hz, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,75 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,65 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,07 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H); EM: 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 129: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutil(metil)amino)but-2-en-1-ona



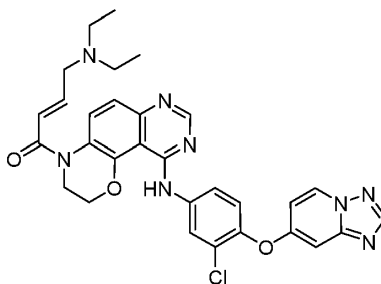
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 126, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de clorhidrato de N-metilciclobutilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  8,66 (dd,  $J = 7,4, 0,6$  Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 7,72 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,74 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 4,65 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,16 (dd,  $J = 6,7, 1,4$  Hz, 2H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H); EM: 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 130: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona



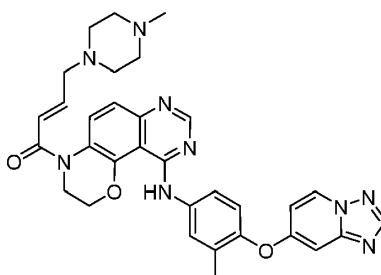
5 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 126, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de N-(2-metoxietil)metilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (dd,  $J = 7,5, 0,7$  Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1 H), 7,41 (dd,  $J = 8,9, 4,0$  Hz, 2H), 7,12 (dd,  $J = 7,5, 2,6$  Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,71 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,77 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,19 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,55 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,68 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,37 (s, 3H); EM: 601 [M+H] $^+$ .

10 Ejemplo 131: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona



15 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 126, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de dietilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (dd,  $J = 7,5, 0,7$  Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,32 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,77 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,39 (dd,  $J = 6,3, 1,5$  Hz, 2H), 2,64 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H); EM: 585 [M+H] $^+$ .

Ejemplo 132: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona



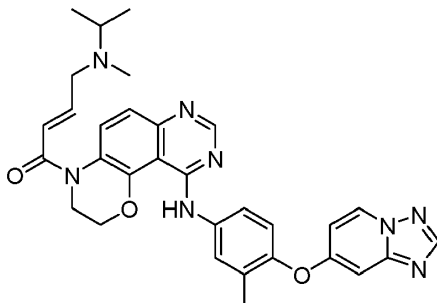
20 Se disolvió N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-amina (212 mg, 0,5 mmol) en dimetilformamida, a la que se le añadió cloruro de 4-bromocrotonilo (91 mg, 0,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se concentró y se disolvió directamente en acetonitrilo, al que se le añadieron diisopropiletilamina (129 mg, 1 mmol) y 1-metilpiperazina (100 mg, 1 mmol), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y purificó mediante una cromatografía líquida de alta resolución para proporcionar 110 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 37 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,77 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,38 (D,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 15,3$  Hz,

25

30

1H), 4,76 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,18 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,78-2,55 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); EM: 592 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 133: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona

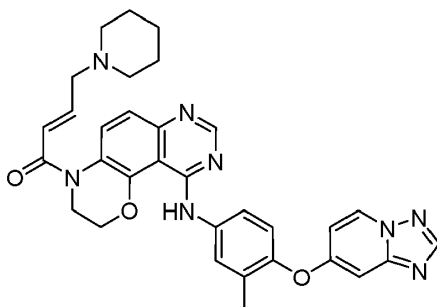


5

Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 132, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de N-isopropilmetilamina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,76 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,81 (t,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 7,78 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 4,76 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,18 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); EM: 565 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 134: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona

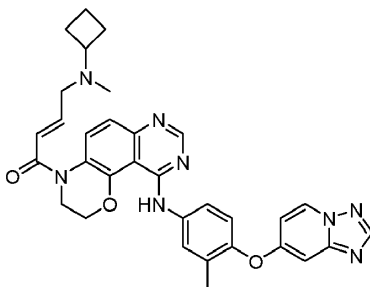


15

Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 132, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de piperidina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,64 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,66 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,66 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,63 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,97-2,86 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H); EM: 577 [M+H]<sup>+</sup>.

20

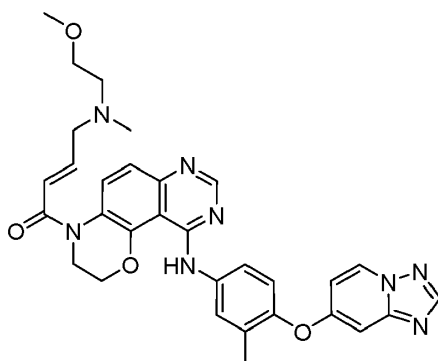
Ejemplo 135: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutil(metil)amino)but-2-en-1-ona



25

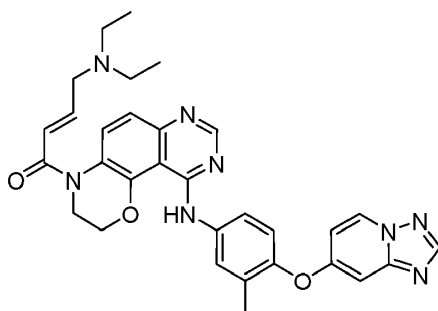
Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 132, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de clorhidrato de N-metilciclobutilamina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,74 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,34 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 4,75 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 4,18 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 3,56 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,66 (d,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H); EM: 577 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 136: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona



5 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 132, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de N-(2-metoxietil)metilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,76 (dd,  $J = 7,6, 0,7$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,38 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,76 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,35-3,34 (m, 5H), 2,67 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); EM: 581  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Ejemplo 137: Preparación de (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona



15 Se preparó mediante un método similar al del ejemplo 132, excepto que la 1-metilpiperazina se reemplazó por el mismo equivalente molar de dietilamina. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,76 (dd,  $J = 7,5, 0,7$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,78 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,84 (dd,  $J = 2,7, 0,7$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,77 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,19 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,41-3,39 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H); EM: 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo de ensayo 1.

20 El ensayo para la inhibición de la actividad quinasa de EGFR y HER2 por compuestos moleculares pequeños se llevó a cabo utilizando el método siguiente:

1) Dilución de los compuestos

25 En una placa a de 96 pocillos, los compuestos se diluyeron con DMSO usando una dilución en gradiente en 3 veces para formar 11 concentraciones, siendo la 12<sup>a</sup> concentración DMSO puro (como control positivo); y en una nueva placa b de 96 pocillos, las disoluciones anteriores se diluyeron 25 veces con agua ultrapura (la concentración de DMSO es del 4 %).

2) Transferencia de los compuestos a una placa de 384 pocillos

Las disoluciones de compuesto diluidas con agua ultrapura en la placa b de 96 pocillos anterior se transfirieron a los pocillos correspondientes de una placa de 384 pocillos por duplicado.

30 3) Adición de una disolución de quinasa 4X

Se tomaron 2,5  $\mu\text{l}$  de la disolución de quinasa 4X anterior usando una pipeta multicanal y se añadieron a los pocillos de reacción correspondientes de la placa de 384 pocillos, se mezclaron bien y se hicieron prereaccionar a temperatura ambiente durante 5 minutos.

## ES 2 905 985 T3

### 4) Adición de una disolución mixta de sustrato/ATP 2X

Se tomaron 5 µl de la disolución mixta de sustrato/ATP 2X anterior usando una pipeta multicanal y se añadieron a los pocillos de reacción correspondientes de la placa de 384 pocillos.

### 5) Control negativo

- 5 Se establecieron Los pocillos de control negativo en la placa de 384 pocillos y se añadieron a cada pocillo 2,5 ul de sustrato 4X, 2,5 ul de disolución enzimática 4X, tampón de ensayo de quinasa 2,5 ul 1X y 2,5 ul de agua ultrapura que contenía DMSO al 4 %.

6) Mezclado por centrifugación y mantenimiento a temperatura ambiente durante 2 horas en la oscuridad.

### 7) Terminación de la reacción enzimática

- 10 Se pipetearon 5 µl de la disolución de detención 4X anterior a los pocillos correspondientes de la placa de 384 pocillos, se centrifugaron y se mezclaron, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 5 minutos.

### 8) Reacción de revelado

Se pipetearon 5 µl de la disolución de detección 4X anterior en los pocillos correspondientes de la placa de 384 pocillos, se centrifugaron y se mezclaron, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 15 9) La placa de 384 pocillos se colocó en un lector de microplacas y la señal se detectó usando el programa correspondiente.

### 10) Análisis de $Cl_{50}$ :

Valor de lectura de cada pocillo = 10000 \* valor de EU665/valor de EU615

- 20 Tasa de inhibición = (valor de lectura de pocillo de control positivo - valor de lectura de pocillo de experimental)/(valor de lectura de pocillo de control positivo - valor de lectura de pocillo de control negativo) \* 100 %

Las  $Cl_{50}$  correspondientes pueden calcularse ingresando las concentraciones de fármaco y las tasas de inhibición correspondientes en GraphPad Prism 5.

Condiciones del experimento para la selección de moléculas inhibidoras de la quinasa EGFR

- 25 La concentración final de quinasa EGFR en el sistema de reacción es de 0,35 nM, y la concentración final de ATP es de 150 µM, la concentración final de sustrato, péptido JAK-1 (Tyr1023) marcado con *ULight™*, es de 100 nM y el tiempo de reacción enzimática es de 2 horas.

La concentración final máxima del compuesto en el sistema de reacción es de 2,5 µM, se prepararon 11 concentraciones con una dilución en gradiente en 3 veces y la concentración final mínima es 0,042 nM. La concentración final de DMSO es del 1 %.

- 30 Condiciones del experimento para la selección de moléculas inhibidoras de la quinasa HER2

La concentración final de quinasa HER2 en el sistema de reacción es de 10 nM, la concentración final de ATP es de 10 µM, la concentración final de sustrato, poliGT marcado con *ULight™*, es de 100 nM y el tiempo de reacción enzimática es de 2 horas.

- 35 La concentración final máxima del compuesto en el sistema de reacción es de 2,5 µM, se prepararon 11 concentraciones con una dilución en gradiente en 3 veces y la concentración final mínima es 0,042 nM. La concentración final de DMSO es del 1 %.

- 40 Los resultados del ensayo de la actividad inhibidora de algunos compuestos descritos en este documento sobre tirosina quinasa se enumeran en la tabla (1), en la que A significa que la  $Cl_{50}$  es menor o igual a 50 nM, B significa que la  $Cl_{50}$  es mayor que 50 nM, pero menor o igual a 500 nM, C significa que la  $Cl_{50}$  es mayor que 500 nM, pero menor o igual que 5000 nM, D significa que la  $Cl_{50}$  es superior a 5000 nM, y NT significa que el compuesto no se ensayó para la quinasa correspondiente.

## ES 2 905 985 T3

Tabla 1 - Resultados del ensayo de la actividad inhibidora de los compuestos descritos en este documento sobre las quinasas EGFR y HER2

| Ejemplo n.º | HER2, CI <sub>50</sub><br>nM | EGFR, CI <sub>50</sub><br>nM | Ejemplo n.º | HER2, CI <sub>50</sub><br>nM | EGFR, CI <sub>50</sub><br>nM |
|-------------|------------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| 1           | A                            | NT                           | 70          | A                            | A                            |
| 2           | A                            | A                            | 71          | A                            | A                            |
| 3           | A                            | A                            | 72          | A                            | A                            |
| 4           | A                            | A                            | 73          | A                            | B                            |
| 5           | A                            | NT                           | 74          | A                            | B                            |
| 6           | A                            | NT                           | 75          | A                            | B                            |
| 7           | A                            | NT                           | 76          | A                            | C                            |
| 8           | A                            | NT                           | 77          | A                            | C                            |
| 9           | A                            | NT                           | 78          | A                            | NT                           |
| 10          | A                            | NT                           | 79          | A                            | NT                           |
| 11          | A                            | NT                           | 80          | A                            | NT                           |
| 12          | A                            | NT                           | 81          | A                            | NT                           |
| 13          | A                            | NT                           | 82          | A                            | NT                           |
| 14          | A                            | NT                           | 83          | A                            | A                            |
| 15          | A                            | NT                           | 84          | A                            | NT                           |
| 16          | A                            | NT                           | 85          | A                            | NT                           |
| 17          | A                            | NT                           | 86          | A                            | NT                           |
| 18          | A                            | NT                           | 87          | A                            | NT                           |
| 19          | A                            | NT                           | 88          | A                            | NT                           |
| 20          | A                            | NT                           | 89          | A                            | NT                           |
| 21          | A                            | NT                           | 90          | A                            | NT                           |
| 22          | A                            | NT                           | 91          | A                            | A                            |
| 23          | A                            | NT                           | 92          | A                            | A                            |
| 24          | A                            | NT                           | 93          | A                            | A                            |
| 25          | A                            | NT                           | 94          | A                            | A                            |
| 26          | A                            | NT                           | 95          | A                            | A                            |
| 27          | A                            | NT                           | 96          | A                            | A                            |

# ES 2 905 985 T3

|    |   |    |     |   |    |
|----|---|----|-----|---|----|
| 28 | A | NT | 97  | A | NT |
| 29 | A | NT | 98  | A | NT |
| 30 | A | NT | 99  | A | B  |
| 31 | B | NT | 100 | A | NT |
| 32 | A | NT | 101 | B | NT |
| 33 | A | A  | 102 | A | NT |
| 34 | A | A  | 103 | A | NT |
| 35 | A | A  | 104 | A | A  |
| 36 | A | NT | 105 | A | A  |
| 37 | A | A  | 106 | A | A  |
| 38 | A | NT | 107 | A | A  |
| 39 | A | A  | 108 | A | A  |
| 40 | A | A  | 109 | A | NT |
| 41 | A | A  | 110 | A | A  |
| 42 | A | A  | 111 | A | A  |
| 43 | A | A  | 112 | A | NT |
| 44 | A | A  | 113 | A | NT |
| 45 | A | A  | 114 | A | NT |
| 46 | A | A  | 115 | A | NT |
| 47 | A | A  | 116 | A | NT |
| 48 | A | A  | 117 | A | NT |
| 49 | A | A  | 118 | A | NT |
| 50 | A | A  | 119 | A | NT |
| 51 | A | A  | 120 | A | NT |
| 52 | A | A  | 121 | A | NT |
| 53 | A | A  | 122 | A | NT |
| 54 | A | C  | 123 | A | NT |
| 55 | A | C  | 124 | A | B  |
| 56 | A | A  | 125 | A | B  |

## ES 2 905 985 T3

|    |   |    |     |   |   |
|----|---|----|-----|---|---|
| 57 | A | B  | 126 | A | A |
| 58 | A | NT | 127 | A | B |
| 59 | A | A  | 128 | A | B |
| 60 | A | A  | 129 | A | B |
| 61 | A | A  | 130 | A | B |
| 62 | A | A  | 131 | A | B |
| 63 | A | B  | 132 | A | B |
| 64 | A | B  | 133 | A | C |
| 65 | A | A  | 134 | A | B |
| 66 | A | A  | 135 | A | B |
| 67 | A | A  | 136 | A | B |
| 68 | A | A  | 137 | A | C |
| 69 | A | A  |     |   |   |

### Ejemplo de ensayo 2

El ensayo para la inhibición de la proliferación celular por compuestos moleculares pequeños se llevó a cabo utilizando el método siguiente:

- 5 1. Se añadieron 600  $\mu\text{L}$  de pancreatina a un matraz de cultivo de células T75, que se digirió en una incubadora a 37  $^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 1 min antes de agregar 5 ml de disolución de cultivo completo DMEM, se sopló uniformemente, se trasladó a un tubo de centrifuga de 15 ml y se centrifugó a 1000 rpm durante 4 min.
2. Se retiró el sobrenadante y se añadieron 5 ml de disolución de cultivo completo DMEM, se sopló uniformemente y se tomaron 10  $\mu\text{l}$  de la suspensión celular y se mezclaron con 10  $\mu\text{l}$  de azul de tripano al 0,4 % y se contaron usando un contador de células.
- 10 3. Las líneas celulares BT474 y HCC827 se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 10.000 y 3.000 células/pocillo/80  $\mu\text{l}$ , respectivamente, y se cultivaron durante la noche. Solo se añadió agua estéril a los 36 pocillos en la periferia de la placa de 96 pocillos sin añadir células, y solo se utilizaron los 60 pocillos en el centro de la placa de 96 pocillos para los ensayos y controles de células.
- 15 4. Dilución de los compuestos: los compuestos se diluyeron con una dilución en 3 veces para obtener 10 concentraciones en total con una concentración inicial de 10 mM.
5. Se agregaron 20  $\mu\text{L}$  de diferentes compuestos con diferentes concentraciones a cada pocillo, y se agregaron 20  $\mu\text{L}$  de disolución de cultivo completa a los pocillos restantes. La concentración final de DMSO en cada pocillo es del 0,25 %.
- 20 6. Después de 72 h de incubación, se agregaron 10  $\mu\text{L}$  de reactivo CCK-8 a cada pocillo y se incubaron a 37  $^{\circ}\text{C}$  durante 1-2 h; y el valor de DO se leyó a 450 nm.
7. Tasa de supervivencia celular (%) =  $[(\text{As}-\text{Ab})/(\text{Ac}-\text{Ab})] * 100 \%$   
 As: Pocillo de ensayo (medio que contiene células, CCK-8, compuesto)  
 Ac: pocillo de control (medio que contiene células, CCK-8)  
 Ab: pocillo en blanco (CCK-8, medio sin células ni compuesto)
- 25 8. El valor se importó al software Graphpad Prism5 para el cálculo de las  $\text{CI}_{50}$  (concentración de compuesto a la que se observa una tasa de supervivencia máxima del 50 %).

## ES 2 905 985 T3

5 La tabla 2 enumera los resultados del ensayo de compuestos representativos descritos en el presente documento sobre la viabilidad de las células cancerosas BT474 y HCC827. A significa que la  $CI_{50}$  es menor o igual a 50 nM, B significa que la  $CI_{50}$  es mayor que 50 nM, pero menor o igual a 500 nM, C significa la  $CI_{50}$  es mayor que 500 nM, pero menor o igual que 5000 nM, D significa la  $CI_{50}$  es superior a 5000 nM, y NT significa que el compuesto no se ensayó para la célula correspondiente.

Tabla 2 - Resultados del ensayo de los compuestos representativos descritos en este documento sobre la viabilidad celular

| Ejemplo n.º | BT474,<br>$CI_{50}$ | HCC827,<br>$CI_{50}$ | Ejemplo n.º | BT474,<br>$CI_{50}$ | HCC827,<br>$CI_{50}$ |
|-------------|---------------------|----------------------|-------------|---------------------|----------------------|
| 44          | A                   | C                    | 92          | A                   | C                    |
| 46          | A                   | B                    | 93          | A                   | B                    |
| 47          | A                   | C                    | 94          | A                   | C                    |
| 48          | B                   | C                    | 95          | A                   | B                    |
| 49          | A                   | B                    | 96          | A                   | B                    |
| 50          | A                   | C                    | 100         | A                   | B                    |
| 51          | A                   | C                    | 101         | NT                  | C                    |
| 53          | A                   | C                    | 102         | A                   | B                    |
| 54          | A                   | C                    | 103         | A                   | B                    |
| 55          | A                   | C                    | 104         | A                   | B                    |
| 56          | A                   | C                    | 105         | A                   | B                    |
| 57          | A                   | C                    | 106         | A                   | B                    |
| 58          | A                   | B                    | 107         | A                   | C                    |
| 59          | A                   | C                    | 108         | A                   | B                    |
| 60          | A                   | C                    | 109         | A                   | B                    |
| 61          | A                   | D                    | 110         | A                   | B                    |
| 62          | B                   | D                    | 111         | A                   | C                    |
| 63          | A                   | C                    | 112         | A                   | B                    |
| 64          | A                   | B                    | 113         | B                   | C                    |
| 65          | A                   | B                    | 114         | A                   | NT                   |
| 66          | A                   | C                    | 115         | A                   | NT                   |
| 68          | A                   | C                    | 116         | A                   | B                    |
| 69          | A                   | C                    | 117         | A                   | NT                   |

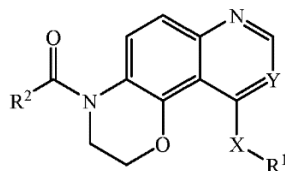
## ES 2 905 985 T3

|    |   |    |     |   |    |
|----|---|----|-----|---|----|
| 70 | A | NT | 118 | A | NT |
| 71 | A | C  | 119 | A | B  |
| 72 | A | B  | 120 | A | NT |
| 73 | A | C  | 121 | A | NT |
| 74 | A | C  | 122 | A | NT |
| 76 | A | B  | 123 | A | NT |
| 78 | A | C  | 124 | A | NT |
| 79 | A | C  | 125 | A | NT |
| 80 | A | C  | 126 | A | NT |
| 81 | A | C  | 127 | A | NT |
| 82 | A | C  | 128 | A | NT |
| 83 | A | C  | 129 | A | NT |
| 84 | A | B  | 130 | A | NT |
| 85 | A | C  | 131 | A | NT |
| 86 | A | C  | 132 | A | NT |
| 87 | B | C  | 133 | A | NT |
| 88 | A | C  | 134 | A | NT |
| 89 | A | C  | 135 | A | NT |
| 90 | A | C  | 136 | A | NT |
| 91 | A | C  | 137 | A | NT |

Los datos biológicos proporcionados por la presente descripción indican que los compuestos de la presente descripción tienen una capacidad inhibidora extremadamente fuerte sobre la quinasa HER2 y las células que expresan HER2, lo cual resulta beneficioso para el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas por anomalías de la quinasa HER2. Otra característica del compuesto de la presente descripción es que su capacidad para inhibir células con expresión de EGFR es relativamente débil, reduciendo así en gran medida los efectos secundarios provocados por la inhibición excesiva de EGFR.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I), o diastereómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

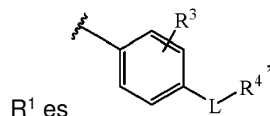


Fórmula (I)

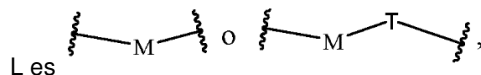
5 en la fórmula (I),

X es O o NH;

Y es N o C-Z, en el que Z es -H o -CN;



10 R<sup>3</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;



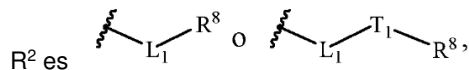
M es O o S;

T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;

15 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, arilo sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, en el que el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

20 R<sup>7</sup> es -H, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es halógeno, hidroxilo, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y en el que el sustituyente del alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;



L<sub>1</sub> se selecciona de:

T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

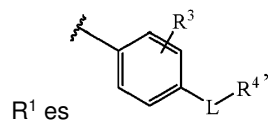
25 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclilo de 4 a 7 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

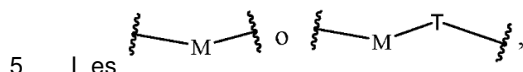
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30 el heterociclilo de 4 a 7 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo aldehído, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)acilo, aminoacilo, aminoacilo en el que el amino está sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alquilsulfínilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno.

2.- El compuesto, o diastereómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 1, en el que:



R<sup>3</sup> es -H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;



M es O o S,

T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

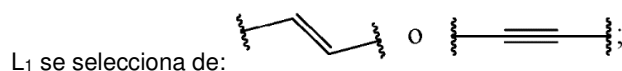
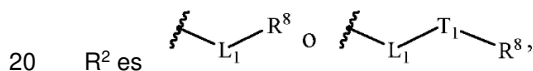
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente -H, -F, metilo, etilo o trifluorometilo;

10 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, arilo sustituido con 1-2 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-2 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, en el que el grupo arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, tiadiazolilo, furilo, oxazolilo o isoxazolilo;

15 R<sup>7</sup> es -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, amino, hidroxilo, ciano, metililo, etililo, propililo, isopropililo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, metilaminoetoxi, metilaminopropoxi, etilaminoetoxi, etilaminopropoxi, dimetilaminoetoxi, dimetilaminopropoxi, dietilaminoetoxi, o dietilaminopropoxi;

como alternativa,

en la que:



T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

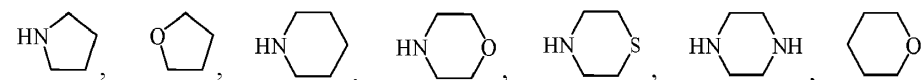
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente -H o metilo;

25 R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metililo, etililo, propililo, isopropililo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

30 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, etoxihexilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, propoxihexilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxipentilo o isopropoxihexilo;

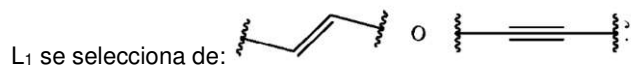
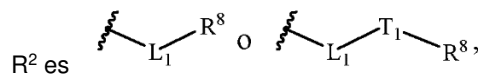
35 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, un grupo aldehído, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, aminoacilo, metilaminoacilo, dimetilaminoacilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, o isopropilsulfonilo, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno;

el heterociclo de 5 a 6 miembros se selecciona de:



como alternativa,

en el que:



T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

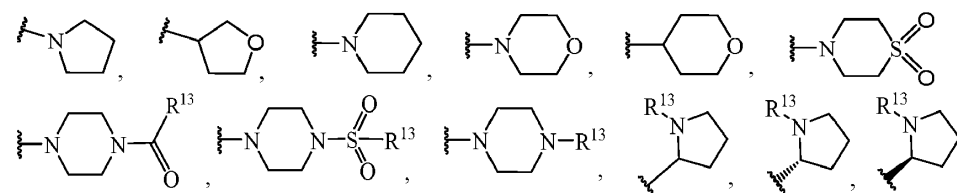
5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H o metilo;

R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

10 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, sec-butilo, 1-etilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, propoxipentilo, isopropoxietilo, isopropoxipropilo, isopropoxibutilo o isopropoxipentilo;

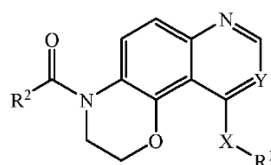
15 el heterociclilo de 5 a 6 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, un grupo aldehído, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, aminoacilo, metilaminoacilo, dimetilaminoacilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o isopropilsulfonilo, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno;

el heterociclilo de 5 a 6 miembros se selecciona de:



20 R<sup>13</sup> es -H, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

3.- Un compuesto de fórmula (I), o diastereómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

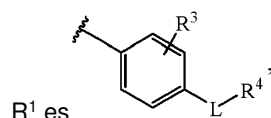


Fórmula (I)

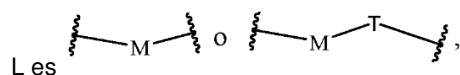
25 en la fórmula (I),

X es O o NH;

Y es N o C-Z, en el que Z es -H o -CN;



30 R<sup>3</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi sustituido con halógeno;



M es O o S;

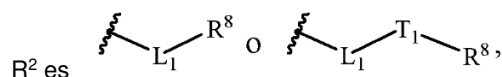
T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

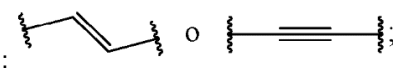
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;

- 5 R<sup>4</sup> es heteroarilo condensado sustituido o no sustituido, el heteroarilo condensado sustituido está sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, el grupo heteroarilo de anillo condensado es un grupo heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R<sup>7</sup> es -H, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, hidroxilo, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y en el que el sustituyente del alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 10



L<sub>1</sub> se selecciona de: 

T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

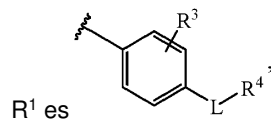
- 15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclilo de 4 a 7 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

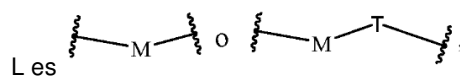
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 20 el heterociclilo de 4 a 7 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo aldehído, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)acilo, aminoacilo, aminoacilo en el que el amino está sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfínilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o el azufre en el heterociclo está oxidado con uno a dos átomos de oxígeno.

- 25 4.- El compuesto, o diastereómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 3, en el que:



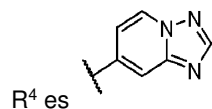
R<sup>3</sup> es -H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;



- 30 M es O o S;

T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H, -F, metilo, etilo o trifluorometilo;

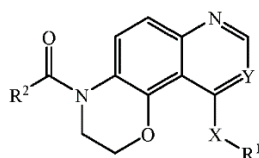


, no sustituido o sustituido, y el grupo está sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes,

- 35 R<sup>7</sup> es -H, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, amino, hidroxilo, ciano, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilo, ciclobutilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,

hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, metilaminoetoxi, metilaminopropoxi, etilaminoetoxi, etilaminopropoxi, dimetilaminoetoxi, dimetilaminopropoxi, dietilaminoetoxi, o dietilaminopropoxi.

- 5 5.- Un compuesto de fórmula (I), o diastereómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

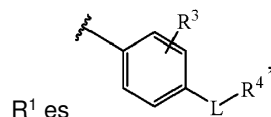


Fórmula (I)

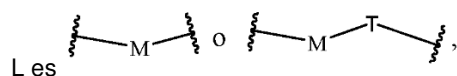
en la fórmula (I),

X es O o NH;

- 10 Y es N o C-Z, en el que Z es -H o -CN;



R<sup>3</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;



- 15 M es O o S;

T es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, respectivamente;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;

- 20 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, arilo sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1-3 R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, en el que el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R<sup>7</sup> es -H, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, hidroxilo, amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y en el que el sustituyente del alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido es halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino sustituido con mono- o dialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 25 R<sup>2</sup> es

L<sub>1</sub> se selecciona de:

T<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal independientemente sustituido con R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, respectivamente;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente -H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 30 R<sup>8</sup> es -H, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, heterociclilo de 4 a 7 miembros o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

el heterociclilo de 4 a 7 miembros es un heterociclilo que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, el heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5 6.- El compuesto, o diastereómeros, enantiómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 1-(10-((4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((3-cloro-4-((3-fluorobenciloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 10 1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(m-toliloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(3-clorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(3-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(2-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 15 1-(10-((4-(4-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(4-clorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(2-metoxifenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(piridin-2-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(piridin-3-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 20 1-(10-((4-(3-metoxifenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(tiazol-2-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((3-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((3-cloro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-((3-trifluorometilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 1-(10-((4-(benciltio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-(metoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 35 1-(10-((4-((4-fluorofenil)tio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((2-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- 40 1-(10-((4-(2-(3-(dimetilamino)propoxi)fenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;

- 1-(10-((4-(2-(2-metoxietoxi)fenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(4-fenoxifenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 5 1-(10-(4-(4-clorofenoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(4-(2,5-diclorofenoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 10 1-(10-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-(10-(4-((4-fluorobencil)oxi)fenoxi)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)prop-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 15 (E)-1-(10-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(m-toliloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 20 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-clorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 25 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(4-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(4-clorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(2-metoxifenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 30 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(piridin-2-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(piridin-3-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 35 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(3-metoxifenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-(tiazol-2-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;  
 40 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((3-cloro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;

- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((4-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-trifluorometilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((tiofen-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((tiazol-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((benciltio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi-3-(trifluorometil)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)-3-fluorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 20 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((4-fluorofenil)tio)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((2-fluoro-5-metilfenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 25 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((5-cloro-2-fluorofenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((2,5-difluorofenoksi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((1-(3-fluorofenil)etoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 30 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((1-(piridin-2-il)etoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((piridin-3-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 35 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((piridin-4-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-((benciloxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 40 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((2-clorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((2-metilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((2-metoxibencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 45 (E)-1-(10-((4-((3-clorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;

- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-metilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-cianobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-metoxibencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((3-clorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-1-(10-((4-((4-metilbencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-((2,5-difluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-((2-cloro-5-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 15 (E)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-(dietilamino)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-4-morfolino-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- 20 (E)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(10-((4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((2-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 25 (E)-1-(10-((3-fluoro-4-fenoxifenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-(2-fluorofenoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((4-metoxibutil)amino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- 30 (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclopropilamino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona;
- 35 (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona;
- 40 (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 45 (E)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-en-1-ona;

- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutil(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- 5 (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- (S,E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- 1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)but-2-in-1-ona;
- 10 (R,E)-1-(10-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 15 (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 20 (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((3-hidroxipropil)(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- 25 (S,E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- (R,E)-1-(10-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 30 (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 35 (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 40 (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutil(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona;
- 45 (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-clorofenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona;
- (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona;

(E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-flquinazolin-4-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona;

(E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;

5 (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-(ciclobutil(metil)amino)but-2-en-1-ona;

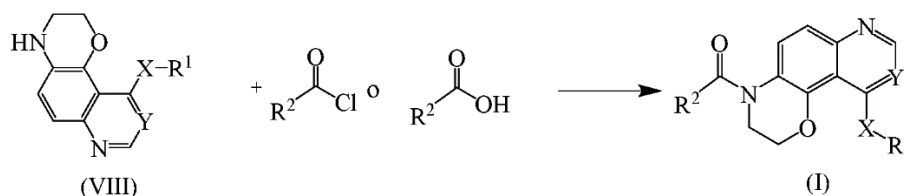
(E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-4-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona; y

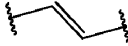
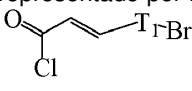
10 (E)-1-(10-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-flquinazolin-4-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona.

7.- Un método para preparar el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende las siguientes etapas,

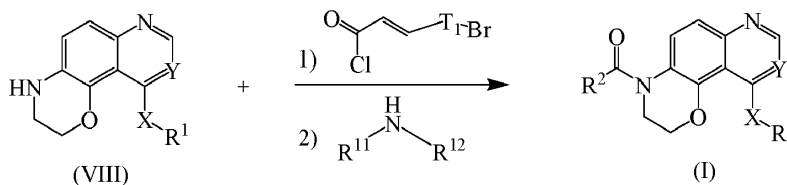
el compuesto representado por la fórmula (I) se prepara mediante la reacción de  $R^2C(O)Cl$  con el compuesto representado por la fórmula (VIII) o por la reacción de cloración de  $R^2COOH$ , seguida de la reacción con el compuesto representado por la fórmula (VIII):

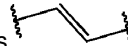
15

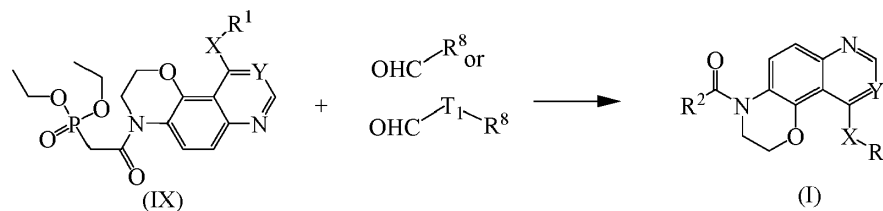


o, cuando  $R^2$  es  $L_1-T_1-R^8$ , en la que  $L_1$  es , y  $R^8$  es  $-NR^{11}R^{12}$ , el compuesto representado por la fórmula (I) se prepara haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VIII) con  y  $HNR^{11}R^{12}$ ,

20

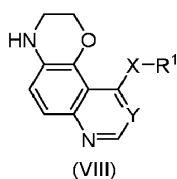


o, cuando  $R^2$  es  $L_1-R^8$  o  $L_1-T_1-R^8$ , en la que  $L_1$  es , el compuesto representado por la fórmula (I) se prepara haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (IX) con  $OHC-R^8$  o  $OHC-T_1-R^8$ ,



25  $R^1, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X, Y, L_1$  y  $T_1$  son como se definen en las reivindicaciones 1-6.

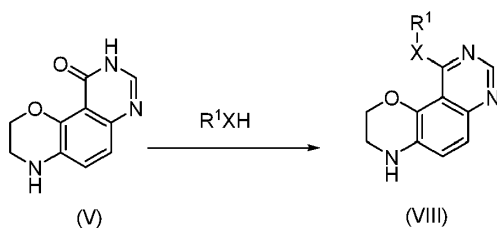
8.- Un compuesto representado por la fórmula (VIII),



R<sup>1</sup>, X e Y son como se definen en las reivindicaciones 1-6.

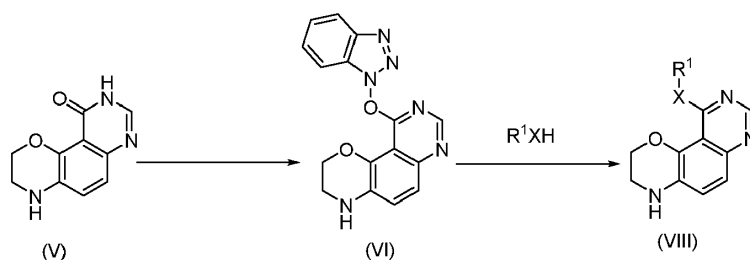
9.- Un método para preparar el compuesto de la reivindicación 8, caracterizado porque X y R<sup>1</sup> son como se definen en las reivindicaciones 1 a 6, e Y es N, y el método de preparación del mismo comprende las siguientes etapas:

5 método A:



la 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona representada por la fórmula (V) y R<sup>1</sup>XH se ponen totalmente en contacto con el reactivo de Castros para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII);

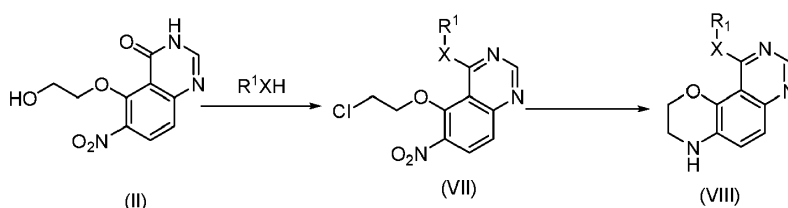
o método B:



10

la 2,3,4,9-tetrahidro-10H-[1,4]oxazino[2,3-f]quinazolin-10-ona representada por la fórmula (V) se pone totalmente en contacto con el reactivo de Castros para producir el compuesto representado por la fórmula (VI), y el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar posteriormente con R<sup>1</sup>XH para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII);

15 o método C:



20

el compuesto representado por la fórmula (II) se hace reaccionar con un reactivo de cloración y luego se hace reaccionar con R<sup>1</sup>XH para producir el compuesto representado por la fórmula (VII), y el compuesto representado por la fórmula (VII) se somete posteriormente a una reacción de ciclación de reducción para producir el compuesto representado por la fórmula (VIII).

25

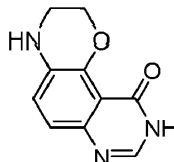
10.- El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, sales farmacéuticamente aceptables, diastereómeros, enantiómeros, hidratos o solvatos del mismo, en el que las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto se seleccionan de una o más de los siguientes sales de dicho compuesto: clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, perclorato, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, propionato, glicolato, lactato, succinato, maleato, tartrato, malato, citrato, fumarato, gluconato, benzoato, metansulfonato, isetionato, bencensulfonato, oxalato, palmitato, 2-naftalensulfonato, p-toluensulfonato, ciclohexilsulfamato, salicilato, hexonato, trifluoroacetato, sal de aluminio, sal de calcio, sal de cloroprocaina, sal de colina, sal de dietanolamina, sal de etilendiamina, sal de litio, sal de magnesio, sal de potasio, sal de sodio y sal de cinc.

11.- Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las tirosina quinasas EGFR, HER2, HER3 y HER4, que consiste en el compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, diastereoisómeros, enantiómeros, hidratos o solvatos del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que las enfermedades incluyen enfermedad del fondo de ojo, xeroftalmia, psoriasis, leucoderma, dermatitis, alopecia areata, artritis reumatoide, colitis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, mielofibrosis, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, leucemia, cáncer gástrico, cáncer de hígado, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de tiroides, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkiniano, cáncer nasofaríngeo, cáncer de esófago, tumor cerebral, linfoma de células B y T, linfoma, mieloma múltiple, cáncer y sarcoma biliar y colangiocarcinoma.

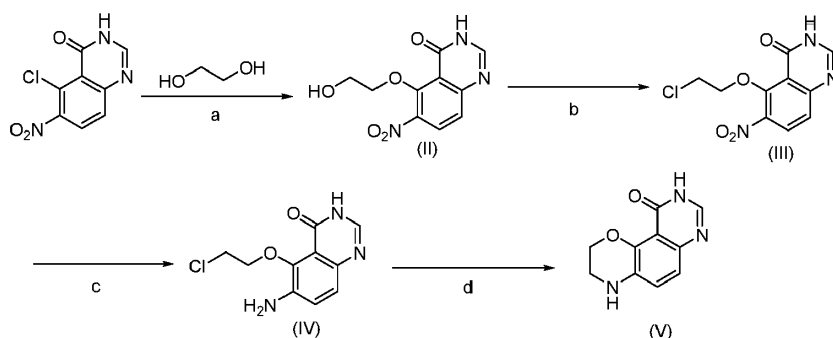
12.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, diastereoisómeros, enantiómeros, hidratos o solvatos del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 como ingredientes activos, uno o más de otros agentes terapéuticos, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

13.- Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, diastereoisómeros, enantiómeros, hidratos o solvatos de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias asociadas con las tirosina quinasas EGFR, HER2, HER3 y HER4, en los que el cáncer y las enfermedades autoinmunitarias incluyen enfermedad del fondo de ojo, xeroftalmia, psoriasis, leucoderma, dermatitis, alopecia areata, artritis reumatoide, colitis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, mielofibrosis, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, leucemia, cáncer gástrico, cáncer hepático, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de tiroides, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkiniano, cáncer nasofaríngeo, cáncer de esófago, tumor cerebral, linfoma de células B y T, linfoma, mieloma múltiple, cáncer y sarcoma biliar y colangiocarcinoma.

14.- Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



15.- Un método para preparar el compuesto de la reivindicación 14, que comprende las siguientes etapas:



en el que los reactivos incluyen,

etapa a) hidruro de sodio;

etapa b) un reactivo de cloración, seguido de la adición de agua, que incluye, pero no se limita a uno cualquiera o la combinación de dos o más de oxiclورو de fósforo, cloruro de sulfóxido, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y cloro gaseoso;

etapa c) reducción que incluye, pero no se limita a hidrógeno y níquel Raney, hidrógeno y paladio sobre carbono, polvo de hierro, polvo de cinc y cloruro estannoso;

etapa d) el compuesto (IV) se disuelve en un disolvente y se calienta, por lo que el disolvente se selecciona de uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano y dicloroetano,

como alternativa,

en condiciones catalizadas por una base, en la que la base incluye uno cualquiera o la combinación de dos o más de los siguientes: trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio.