

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 830**

51 Int. Cl.:

C07D 239/74 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 239/84 (2006.01) **A61P 37/08** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07819913 .0**

96 Fecha de presentación: **25.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049502**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54

Título: **Quinazolinas sustituidas en 2,4- como inhibidores de quinasa lipídica**

30

Prioridad:
28.07.2006 EP 06118049

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2012

73

Titular/es:
**Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72

Inventor/es:
**STAUFFER, Frédéric y
FURET, Pascal**

74

Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 379 830 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

Quinazolinas sustituidas en 2,4- como inhibidores de quinasa lipídica

5 La invención se relaciona con quinazolinas sustituidas en al menos en la posición 4,6-, el uso de tal compuesto en la preparación de una preparación farmacéutica o su uso para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una o más enfermedades seleccionadas del grupo consistente de enfermedades proliferativas, inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos que se presentan comúnmente en relación con trasplantes, especialmente una o más enfermedades que responden a una inhibición de las quinasas de la familia de proteínas quinasas relacionadas con la P13- quinasa, y/o PI3 quinasa (PI3K) y/o mTOR y/o proteína quinasa ADN y/o ATM y/o ATR y/o hSMG-1 en cuanto a su actividad, un compuesto de ese tipo para uso en el
10 tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una o más de las enfermedades que se acaban de mencionar, un método para la preparación de una formulación farmacéutica para uso en una o más de las enfermedades mencionadas, que comprende mezclar uno de estos compuestos con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un método de tratamiento que comprende la administración a un animal de sangre caliente, incluyendo un humano, que requiere especialmente tal tratamiento, un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente en una cantidad
15 que es efectiva contra una enfermedad mencionada anteriormente; así como con un proceso o método para la manufactura de una quinazolina sustituida al menos en la posición 4,6- de acuerdo con la invención; y con otros aspectos divulgados aquí.

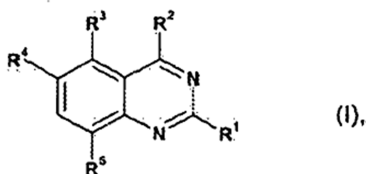
La WO-A-2005 016348 describe compuestos de quinazolin-4-ona.

20 La WO04/072033 y WO06/044509 describen respectivamente compuestos de quinazolina inhibidores de TGF β que tienen un grupo fenilo sustituido en la posición 4 y un grupo pirazolilo sustituido por piridina en la posición 6.

La EP1382603 (WO02/088107) describe compuestos de quinazolina inhibidores de STAT6 que tienen un grupo fenilo o tiofeno sustituido en la posición 4 y un grupo pirazolilo sustituido o no sustituido en la posición 6.

La WO97/42187 describe compuestos de quinazolina que tienen un grupo oxoindolilo en la posición 4 y un grupo morfolina en la posición 6.

25 En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I,



en donde

R¹ es hidrógeno; o amino que está no sustituido o monosustituido con alquilo o cicloalquilo;

R² es un arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido;

30 R⁴ es arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido; y

R⁵ es hidrógeno, metilo o metilo sustituido con halógeno;

con la condición de que si R⁴ es pirazolilo no sustituido o sustituido entonces R¹ es amino que está no sustituido o monosustituido con alquilo (especialmente C₁-C₇, más especialmente C₁-C₄-alquil) o cicloalquilo (especialmente C₃-C₈, más especialmente C₃-C₅-cicloalquil) y R², R³ y R⁵ son como se definió más arriba;

35 y con la condición de que si R² es oxoindolilo no sustituido o sustituido, entonces R¹ es amino que está no sustituido o monosustituido con alquilo (especialmente C₁-C₇, más especialmente C₁-C₄-alquil) o cicloalquilo (especialmente C₃-C₈, más especialmente C₃-C₅-cicloalquil) y R³, R⁴ y R⁵ son como se definió más arriba;

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los términos generales utilizados aquí anteriormente y de aquí en adelante tienen preferiblemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa, donde términos más generales donde quiera que se usen pueden ser, independientemente uno de otro reemplazados por definiciones más específicas o permanezcan, definiendo así realizaciones más preferidas de la invención.

- 5 El prefijo "inferior" o "C₁-C₇" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificaciones individuales o múltiples.

Alquilo (también en alcoxi o similares) tiene preferiblemente hasta 12 átomos de carbono y es más preferiblemente alquilo inferior, especialmente en C₁-C₄-alquilo.

- 10 Alquilo inferior es preferiblemente alquilo que va desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente, alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.

- 15 Cicloalquilo es preferiblemente cicloalquilo con desde e incluyendo 3 hasta e incluyendo 10 átomos de carbono en el anillo; cicloalquilo es más preferiblemente C₃-C₈-cicloalquilo, aún más preferiblemente C₃-C₅-cicloalquilo, especialmente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Alquilo (por ejemplo metil) que está sustituido por halógeno es preferiblemente fluoroalquilo donde 1 o más, referiblemente todos (luego el alquilo es un perfluoroalquil) los átomos de hidrógeno están sustituidos por fluoro, tales como difluorometilo o trifluorometilo.

Halógeno (o halo) es especialmente fluoro, cloro, bromo o yodo, fluoro, especialmente fluoro, cloro o bromo.

- 20 Arilo tiene preferiblemente de 6 a 18 átomos de carbono y es una unidad estructural carbocíclica insaturada mono, di- o policíclica (preferiblemente hasta tricíclica, más preferiblemente hasta bicíclica) con dobles enlaces conjugados en el anillo, especialmente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceno, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceno. Naftilo y preferiblemente fenilo se prefieren especialmente. Arilo es no sustituido o sustituido por uno o más, e.g. uno a tres sustituyentes preferiblemente seleccionados de forma independiente del grupo consistente de
- 25 C₁-C₇-alquilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo; C₂-C₇-alqueno; C₂-C₇-alquino; C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alquilo en los cuales arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceno, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceno y no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), morfolino, tiomorfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino; por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -carbonil-C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; hidroxil-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo, tal como 3-metoxipropilo o 2-metoxietilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo; feniloxi- o naftiloxi-C₁-C₇-alquilo; fenil-C₁-C₇-alcoxi- o naftil-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo; amino-C₁-C₇-alquilo, tal como aminometilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo y/o mono-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo y/o (mono o di-C₁-C₇-alquil) -amino)-C₁-C₇-alquil) -amino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquilo; mono- o di-[C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alquilo en los cuales arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceno, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceno y no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilamino, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), morfolino, tiomorfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o
- 55

piridazinil) -C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo, por ejemplo pirrolidino-C₁-C₇-alquilo,

5 piperidino-C₁-C₇-alquilo, morfolino-C₁-C₇-alquilo, tiomorfolino-C₁-C₇-alquilo, NC₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alquilo, o N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-sustituido o no sustituido pirrolidino-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo) en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; y/o

10 (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -carbonil-C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; especialmente naftil- o fenil-C₁-C₇-alquil]-amino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alquilo; carboxi-C₁-C₇-alquilo; benzoil- o naftoilamino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente

20 una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino- C₁-C₇-alquilo; halo, especialmente fluoro (preferido), cloro (preferido) o bromo; hidroxilo; C₁-C₇-alcoxi; C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alcoxi en los cuales arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indacenilo, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceno y no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por C₁-C₇-alcoxi, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; tal como

25 fenil-C₁-C₇-alcoxi en donde fenilo is no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alcoxi y/o halo; halo-C₁-C₇-alcoxi, tal como trifluorometoxi; hidroxilo-C₁-C₇-alcoxi; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, tal como 2-(metoxi) -etoxi; amino-C₁-C₇-alcoxi, N-C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alcoxi; No sustituido en N, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)carbamoil-C₁-C₇-alcoxi; fenil- o naftiloxi; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alcoxi en donde

30 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) en donde

35 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; C₁-C₇-alcanoiloxi; benzoil- o naftoiloxi; C₁-C₇-alquiltio; halo-C₁-C₇-alquiltio, tal como trifluorometiltio; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquiltio; fenil- o naftiltio; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquiltio; C₁-C₇-alcanoiltio; benzoil- o naftiltio; nitro; amino; mono- o di-(C₁-C₇-alquil) -amino; mono- o di-(naftil- o fenil-C₁-C₇-alquil) -amino; C₁-C₇-alcanoilamino; benzoil- o naftoilamino; C₁-C₇-alquilsulfonilamino; fenil- o naftilsulfonilamino en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente

40 una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino; C₁-C₇-alcanoilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcanoilo; carboxilo (-COOH); C₁-C₇-alcoxi-carbonilo; fenoxi- o naftoxicarbonilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo; C₁-C₁₀- especialmente C₁-C₄-alquilendioxi, tal como metilendioxi o 1,2-etilendioxi; carbamoilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, naftil-C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo, pirrolidinilo (especialmente pirrolidino)-C₁-C₇-alquilo, piperidinilo (especialmente piperidino)-C₁-C₇-alquilo, piperazinil- o N-C₁-C₇-alquil)piperazinilo (especialmente piperazino o 4-C₁-C₇-alquilpiperazino)-C₁-C₇-alquilo, mono-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo y/o (N'-mono- o N,N'-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-C₁-C₇-alquilamino-carbonilo, tal como N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil) -aminocarbonilo; N-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilcarbamoilo; pirrolidin-1-carbonilo; amino-N-pirrolidin-1-carbonilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo; piperidin- 1-carbonilmorfolin-4-carbonilo; tiomorfolin-4-carbonilo; S-oxo-tiomorfolin-4-carbonilo; S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo; piperazin-1-carbonilo; N-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo; N-C₁-C₇-alcoxicarbonil-piperazin-1-carbonilo; N mono-o N,N-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-sustituido o no sustituido pirrolidinil-C₁-C₇-alquilo;

55 ciano; C₁-C₇-alquilenilo o -alquinileno; C₁-C₇-alquilsulfonilo; fenil- o naftilsulfonilo en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilo; sulfamoilo; N-mono o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-, naftil-, fenil-C₁-C₇-alquil-, pirrolidinilo (especialmente pirrolidino)-C₁-C₇-alquilo, piperidinilo (especialmente piperidino)-C₁-C₇-alquilo, piperazinil (especialmente piperazino)-C₁-C₇-alquilo, N-C₁-C₇-alquilpiperazinil (especialmente 4-C₁-C₇-alquilpiperazino)-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -aminosulfonilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, piridilo que es no sustituido o

60 sustituido por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo, N-C₁-C₇-alquil-piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo y 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo. Especialmente

65 de forma preferida arilo es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más, e.g.

5 hasta tres, sustituyentes seleccionados del grupo consistente de 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇-alquilo, halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquil- piperarzin-1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-il-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquilpiperazino-C₁-C₇-alcoxi, piridin (e.g.-2)-
 10 i-loxi-C₁-C₇-alcoxi, pirimidin (e.g.-4)-i-loxi-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -amino, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenoxycarbonilo, naftoxycarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxi, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-
 15 alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -carbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxo-
 20 tiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-
 alquil) -sulfamoilo, pirazolilo, especialmente pirazolo, pirazolidinilo, especialmente pirazolidino, pirrolilo, especialmente pirrolin-1-ilo, (sin sustitución, o C₁-C₇-alcoxi- y/o halo-C₁-C₇-alcoxi-sustituido piridin(e.g.-3))-ilo, pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, piperidinilo, especialmente piperidino, piperazinilo, especialmente piperazino,
 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, especialmente 4-C₁-C₇-alquil- piperazino, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, especialmente 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazino, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, especialmente 4-(naftil-C₁-C₇-
 alquil) - piperazino, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, especialmente 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazino, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, especialmente 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxi-carbonil)piperazin, 4-(naftil-C₁-C₇-
 alcoxicarbonil) - piperazinilo, especialmente 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazino, morfolinilo, especialmente morfolino, tiomorfolinilo, especialmente tiomorfolino, S-oxotiomorfolinilo, especialmente S-oxotiomorfolino, y S,S-
 dioxotiomorfolinilo, especialmente S, S-dioxotiomorfolino.

25 Heteroarilo es un anillo insaturado mono-, di- o policíclico (preferiblemente hasta tricíclico, más preferiblemente hasta bicíclico), preferiblemente with 3 a 20, más preferiblemente 5 a 16 átomos de anillo, incluyendo al menos uno, preferiblemente hasta 4, e.g. hasta tres heteroátomos de anillo seleccionados de O, S, N y NH, el cual porta el máximo número posible de dobles enlaces conjugados (esto es, es insaturado) y es no sustituido o sustituido por
 uno o más, preferiblemente hasta tres, sustituyentes seleccionados independientemente de los sustituyentes mencionados más arriba para arilo. Ejemplos para unidades estructurales heteroarilo preferidas son imidazolilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, 2H o 4H-piraniolo, oxazolilo, tiazolilo, 5H-indazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, indolizínilo, 4H- quinolizínilo, pteridinilo, purinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenizínilo, 1,7-fenantrolinilo, perimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2H-cromenilo, 4aH-
 30 isocromenilo, tiantrenilo, xantenilo, fenoxathiinilo, fenoxazinilo o fenotiazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido como se mencionó anteriormente; más preferiblemente, pirazolilo (especialmente as R⁴) y indolilo se excluyen del término "heteroaril". Lo más preferiblemente heteroarilo es pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo (pero solamente como R², no como R⁴), triazolilo, especialmente 1,2,4-triazolilo, piridilo, quinolilo o quinoxalinilo, cada uno de los
 35 cuales es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente hasta tres, sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -amino, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-
 alcoxicarbonilo, fenoxycarbonilo, naftoxycarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxi, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -carbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxo-tiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -sulfamoilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-
 40 alquil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxi-carbonil)piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo y S,S-dioxotiomorfolinilo.

45 Un derivado N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los compuestos de la fórmula 1 también están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, un átomo de anillo de nitrógeno del núcleo quinazol o un heterocíclico que contiene un sustituyente de nitrógeno heterocíclico (por ejemplo heteroaril) puede formar un N-óxido en la presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo, un peróxido, tal como ácido m-cloro-perbenzoico o peróxido de hidrógeno.

50 Cada vez que se menciona un compuesto o compuestos de la fórmula I, también se entiende que incluyen los N-óxidos de tales compuestos, así como los tautómeros de tales compuestos o N-óxidos, también cuando no se indican explícitamente. El tautomerismo puede estar presente, por ejemplo, para el tipo ceto (u oxo)/enol, el tipo imina/amina (por ejemplo imina/enamina) el tipo lactima/lactama o similares.

55 El término "un N-óxido de los mismos, un tautómero de los mismos y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos" significa especialmente que un compuesto de la fórmula I puede estar presente como tal o en mezcla con su N-óxido, como tautómero o por ejemplo, la mezcla (causada por reacción en equilibrio) con su tautómero, o como una sal del compuesto de la fórmula I y/o cualquiera de estas realizaciones. Los compuestos de la fórmula I también pueden modificarse agregándoles funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de esta clase son conocidas en la técnica e incluyen las que incrementan la penetración en un
 60 sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, testículos), incrementan la biodisponibilidad, incrementan la solubilidad para permitir administración parenteral (por ejemplo, inyección, infusión)

alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen pero no se limitan a esterificación, por ejemplo con polietilén glicoles, formación de derivados con sustituyentes pivaloiloxi o ácidos grasos, conversión a carbamatos, hidroxilación de anillos aromáticos y sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos. Siempre que se mencione compuestos de la fórmula I, N-óxidos y/o tautómeros de los mismos, esto comprende tales fórmulas modificadas, a la vez que se sobreentienden preferiblemente las moléculas de la fórmula I, sus N-óxidos y/o sus tautómeros.

A la vista de la cercana relación entre los novedosos compuestos de la fórmula I en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o al compuesto de la fórmula I anterior y de aquí en adelante, debe entenderse como referencia también a una o más sales, según sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo hidratos.

Las sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, o ácido 3-metilbenzenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos orgánicos protónicos, tales como ácido ascórbico.

Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas) y por lo tanto se prefieren éstos.

En una realización preferida, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I donde

R¹ es hidrógeno; o amino que está no sustituido o monosustituido con C₁-C₇-alquilo o C₃-C₈ (preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilo;

R² es arilo no sustituido o sustituido en donde arilo se selecciona del grupo consistente de fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceno, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo y antraceno, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, sustituyentes seleccionados del grupo consistente de C₁-C₇-alquilo; C₂-C₇-alqueno; C₂-C₇-alquinilo; C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alquilo en los cuales arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceno, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceno y es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), morfolino, tiomorfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo, por ejemplo pirrolidino-C₁-C₇-alquilo, piperidino-C₁-C₇-alquilo, morfolino-C₁-C₇-alquilo, tiomorfolino-C₁-C₇-alquilo, N-C₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alquilo, o N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-sustituido o no sustituido pirrolidino-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -oxi-C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -carbonil-C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; halo-C₁-C₇-alquilo; hidroxil-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-

alquilo; feniloxi- o naftiloxi-C₁-C₇-alquilo; fenil-C₁-C₇-alcoxi- o naftil-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo; amino-C₁-C₇-alquilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo y/o mono-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo y/o (mono o di-(C₁-C₇-alquil) -amino-C₁-C₇-alquilyamino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquilo; mono- o di-[C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alquilo en los cuales arilo es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -oxi-C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; y/o (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -carbonil-C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; especialmente naftil- y/o fenil-C₁-C₇-alquil]-amino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alquilo; carboxi-C₁-C₇-alquilo; benzoil- o naftoilamino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo, fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo, halo; hidroxil; C₁-C₇-alcoxi; C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alcoxi en los cuales arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceniilo, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceniilo y no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por C₁-C₇-alcoxi, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; halo-C₁-C₇-alcoxi; hidroxil-C₁-C₇-alcoxi; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi; amino-C₁-C₇-alcoxi; N-C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alcoxi; No sustituido en N, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)carbamoil-C₁-C₇-alcoxi; fenil- o naftiloxi; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alcoxi en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -oxi-C₁-C₇-alcoxi en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcanoiloxi; benzoil- o naftoiloxi; C₁-C₇-alquiltio, halo-C₁-C₇-alquiltio; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquiltio; fenil- o naftiltio; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquiltio; C₁-C₇-alcanoiltio; benzoil- o naftaltio; nitro; amino; mono- o di-(C₁-C₇-alquil) -amino; mono- o di-(naftil- o fenil-C₁-C₇-alquilamino; C₁-C₇-alcanoilamino; benzoil- o naftoilamino; C₁-C₇-alquilsulfonilamino; fenil- o naftilsulfonilamino en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino; C₁-C₇-alcanoilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcanoilo; carboxilo; C₁-C₇-alcoxi-carbonilo; fenoxi- o naftoxicarbonilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alcoxycarbonilo; C₁-C₁₀-, especialmente C₁-C₄-alquilendioxi; carbamoilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, naftil-C₁-C₇-alquilo, pirrolidinil-C₁-C₇-alquilo, piperidinil -C₁-C₇-alquilo, piperazinil- o N-C₁-C₇-alquilpiperazinil-C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo, mono-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo y/o (N'-mono- o N'-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-C₁-C₇-alquil) -amino-carbonil: NC₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilcarbamoilo; pirrolidin-1-carbonilo; amino-N-pirrolidin-1-carbonilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo; piperidin-1-carbonilo; morfolin-4-carbonilo; tiomorfolin-4-carbonilo; S-oxotiomorfolin-4-carbonilo; S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo; piperazin-1-carbonilo; N-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo; N-C₁-C₇-alcoxycarbonil- piperazin-1-carbonilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-sustituido o no sustituido pirrolidinil-C₁-C₇-alquilo; ciano; C₁-C₇-alquilenilo o -alquinileno; C₁-C₇-alquilsulfonilo; fenil- o naftilsulfonilo en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo; fenilo o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilo; sulfamoilo; N-mono o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-, naftil-, pirrolidinil (especialmente pirrolidino)-C₁-C₇-alquilo, piperidinil (especialmente piperidino)-C₁-C₇-alquilo, piperazinil (especialmente piperazino)-C₁-C₇-alquilo, NC₁-C₇-alquilpiperazinil (especialmente 4-C₁-C₇-alquilpiperazino)-C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquil- y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -aminosulfonilo; pirazolilo; pirazolidinilo; pirrolilo; piridilo que es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alcoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; S-oxo-tiomorfolinilo; S,S-dioxotiomorfolinilo; piperazinilo; N-C₁-C₇-alquil- piperazinilo; 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo; 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo; 4-(C₁-C₇-alcoxycarbonil) - piperazinilo; 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxycarbonil) - piperazinilo y 4-(naftil- C₁-C₇-alcoxycarbonil) - piperazinilo; o es heteroarilo no sustituido o sustituido donde heteroarilo se selecciona del grupo consistente de imidazolilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, 2H- o 4H-piranilo, oxazolilo, tiazolilo, 5H-indazolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, indolizínilo, 4Hquinolizínilo, pteridinilo, purinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenizínilo, 1,7-fenantrolinilo, perimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2H-cromenilo, 4aH-isocromenilo, tiantrenilo, xantenilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo o fenotiazinilo o- preferiblemente en una realización alternativa - si R¹ es amino o amino monosustituido con C₁-C₇ (preferiblemente C₁-C₄) alquilo o C₃-C₈(preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilo, puede ser también pirazolilo; cada uno de los cuales (= donde cada uno de los heteroarilos que se mencionan) es no sustituido o sustituido como se mencionó anteriormente para arilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₇-alquilo, C₁-C₇-alcoxi o ciano;

R⁴ es arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido, seleccionado cada uno independientemente de arilo no sustituido o sustituido como se definió para R² y heteroarilo no sustituido o sustituido donde heteroarilo se selecciona del grupo consistente de imidazolilo, tiofenilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, 2H- o 4H-pirano, oxazolilo, tiazolilo, 5H-indazolilo, indolilo, soindolilo, quinolilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, indolizino, 4H-quinolizino, pteridinilo, purinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenizino, 1,7-fenantrolinilo, perimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2H-cromenilo, 4aH-isocromenilo, tiantrenilo, xantenilo, fenoxathiinilo, fenoxazinilo o fenotiazinilo, as defined for R²; y

R⁵ es hidrógeno, metilo o metilo sustituido con halógeno;

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; así como con su "uso" como se definió más adelante.

En otra realización preferida, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I donde

R¹ es hidrógeno, amino, N- alquilamino o C₃-C₅-cicloalquilamino,

R² es fenilo, naftilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, quinolilo o quinoxalinilo, o is pirrolopiridinilo, especialmente 1H-pirrol[2,3-b]piridin- 5-ilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -amino, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxo, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, , N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquilycarbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxo-tiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquil y/o fenil-C₁-C₇-alquilylsulfamoilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxi-carbonil)piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo y S,S-dioxotio-morfolinilo, y/o from 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-il-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alcoxi, piridin (e.g.-2)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, pirimidin(e.g. -4)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo y (piridin(e.g. -3))-ilo no sustituido o sustituido C₁-C₇-alcoxi- y/o halo-C₁-C₇-alcoxi-con ; o alternativamente o adicionalmente seleccionado de C₁-C₇-alquilo, halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo, fenilo que es no sustituido o sustituido por uno a tres seleccionados independientemente de hidroxil-C₁-C₇-alquilo, tal como hidroxil-metilo, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo, tal como metoximetilo, C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, amino y carbamoilo, C₁-C₇-alcanoilamino, tal como acetilamino, ciano, 4-(C₁-C₇-alcanoil) - piperazinilo, tal como 4-acetil- piperazin-1-ilo, 4-(C₁-C₇-alcanesulfonil) - piperazinilo, tal como 4-metanosulfonil- piperazin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-azetidín-1-ilo, 2-oxo-piperidin- 1-ilo y 3-C₁-C₇-alquil-2-oxo-imidazolidin-1-ilo, tal como 3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilo;

R³ es hidrógeno, o es halo, preferiblemente hidrógeno;

R⁴ es fenilo, naftilo, pirrolilo, tiofenilo, triazolilo, piridilo, quinolinilo o quinoxalinilo, o es furanilo, tal como furan-2-ilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridin- 5-ilo, (o, si R¹ es amino, N-C₁-C₄-alquilamino o C₃-C₅-cicloalquilamino, puede ser (preferiblemente en una realización alternativa) también (= además de las demás unidades estructurales que se acaban de mencionar) pirazolil), cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, hidroxil-C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -amino, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxo, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, , N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -carbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxo-tiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alky y/o fenil-C₁-C₇-alquil)sulfamoilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo y S,S-dioxotio-morfolinilo, y/o de 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-il-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alcoxi, piridin (e.g.-2)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, pirimidin(e.g. -4)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo y (piridin(e.g. -3))- ilo no sustituido o sustituido con C₁-C₇-alcoxi- y/o halo-C₁-C₇-alcoxi; o alternativamente o adicionalmente seleccionado del grupo consistente de halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo, amino-C₁-C₇-alquilo, tal como aminometilo, amino-C₁-C₇-

alcoxi, tal como 3-aminopropoxi o 2-aminoetoxi, fenil-C₁-C₇-alcoxi, tal como benciloxi, C₁-C₇-alcanoilo, tal como formilo y ciano; y R⁵ es hidrógeno;

o un tautómero del mismo o un N-óxido del mismo, o una sal, o un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; así como con su "uso" como se define más adelante.

- 5 Una realización más preferida de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R¹ es hidrógeno, amino, metilamino, n-propilamino o ciclopropilamino;

R² es fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxi-fenilo, 3,4-dietoxi-fenilo, 3-benciloxi-4-metoxifenilo, 4-(2-metoxietoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometoxifenilo, 4-(3-tert-butoxicarbonilamino-propoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-(2-tert-butoxicarbonil-aminoetoxi) -3-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxi-fenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-carboxi-3-metoxifenilo, 4-metoxicarbonil-fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 4-bifenililo, 4'-amino-bifenil-4-ilo, 4'-metoxi-bifenil-4-ilo, 4'-hidroximetil-bifenil-4-ilo, 4'-metoximetil-bifenil-4-ilo, 3',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilo, 4'-carbamoil-bifenil-4-ilo, 4-carbamoilfenilo, 4-N-metilcarbamoil-3-metoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetilcarbamoil) -fenilo, 4-(N-metilcarbamoil) -fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil) -3-metoxi-fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, 4-(morfolin-4-carbonil) -fenilo, 4-(4-morfolin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-(piperazin-1-il) -fenilo, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -fenilo, 4-(2-oxoazetidín-1-il) -fenilo, 4-(2-oxo-piperidin- 1-il) -fenilo, 4-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il) -fenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-sulfamoil-fenilo, 4-N,N-dimetil-sulfamoilfenilo, 4-pirazolil-fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, especialmente tioen-3-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-metoxi-piridin- 4-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, 6-piperazino-piridin- 3-ilo, 6-morfolin-4-il-piridin- 3-ilo, 1 H-pirrolo[2,3-b]piridin- 5-ilo, 4-[6-(4-metanosulfonil) - piperazin-1-il]-piridin- 3-ilo, 5-(4-acetilpiperazin-1-il) -piridin- 3-ilo o 2-[4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-piridin- 4-ilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ es 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3-hidroxi-4-n-propoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 3-(2-metoxi-etoxi) -4-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenilo, 3-benciloxi-4-metoxifenilo, 4-(3-aminopropoxi) -3-metoxi-fenilo, 5-(3-aminopropoxi) -3-metoxifenilo, 4-(2-aminoetoxi) -3-metoxi-fenilo, 5-(2-aminoetoxi) -3-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-n-propoxifenilo, 4-(3-tert-butoxicarbonilaminopropoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-(2-tert-butoxicarbonilamino-etoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 3-carbamoil-fenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-carbamoil-3-metoxi-fenilo, 3-sulfamoil-fenilo, N,N-dimetilaminosulfonilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 6-aminometil-piridin- 3-ilo, piridin- 3-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 2-metoxi-piridin- 4-ilo, 2-amino-piridin- 4-ilo, 6-amino-piridin- 3-ilo, 6-amino-5-trifluorometilpiridin- 3-ilo, 6-dimetilamino-piridin- 3-ilo, 6-metilamino-piridin- 3-ilo, 6-isobutilamino-piridin- 3-ilo, 6-(2-metoxietilamino)-piridin- 3-ilo, 6-(piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 6-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 2-(piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, 6-carbamoil-piridin- 3-ilo, 2-ciano-piridin- 5-ilo, 5-ciano-piridin- 3-ilo, 6-(2-hidroxietil-amino)-piridin- 3-ilo, 2-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, 6-morfolin-4-il-piridin- 3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin- 5-ilo, o quinolin-3-ilo y

R⁵ es hidrógeno,

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización aun más preferida de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I en donde

R¹ es hidrógeno, amino, metilamino, n-propilamino o ciclopropilamino;

R² es fenilo, 4-(2-amino-pirimidin-5-ilmetil) -fenilo, 3-(2-metoxi-6-trifluorometil)piridin- 3-il-fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxi-fenilo, 4-carboxi-3-metoxifenilo, 4-(2-piridin-2-iloxietoxi) -fenilo, 4-(2-pirimidin-4-iloxietoxi) -fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-N-metilcarbamoil-3-metoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil) -3-metoxi-fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, 4-(4-morfolin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-[2-(4-pirrolidino-piperidin- 1-il) -etoxi]-fenilo, 4-(piperazin-1-il) -fenilo, 4-[2-(4-metil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-etil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-(4-metil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-etil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-[N-(2-dimetilaminoetil) -N-metilcarbamoil]-fenilo, 4-[(R, S o R,S)-3-dietilamino-pirrolidin-1-carbonil) -fenilo, 4-sulfamoil-fenilo, 4-N,N-dimetil-sulfamoilfenilo, 4-[N-metil-N-2-

(pirrolidinoetil) -sulfamoil]-fenilo, 4-pirazolil-fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo o 6-piperazino-piridin- 3-ilo;

R³ es hidrógeno,

5 R⁴ es 4-(2-amino-pirimidin-5-ilmetil) -fenilo, 3-(2-metoxi-6-trifluorometil)piridin- 3-il-fenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3-hidroxi-4-n-propoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 3-(2-metoxi-etoxi) -4-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxifenilo, 4-(2-piridin- 2-iloxietoxi) -fenilo, 4-(2-pirimidin-4-iloxietoxi)fenilo, 4-[2-(4-pirrolidino-piperidin- 1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-metil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-etilpiperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-(4-metil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-etil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-[N-(2-dimetilaminoetil) -N-metilcarbamoil]-fenilo, 4-[(R, S o R,S)-3-dietilamino-pirrolidin-1-carbonil] -fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, N,N-dimetilaminosulfonilfenilo, 4-[N-metil-N-2-(pirrolidino-etil) -sulfamoil]-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, piridin- 3-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 2-amino-piridin- 4-ilo, 6-amino-piridin- 3-ilo, 6-(piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 6-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il)piridin- 3-ilo, 2-(piperazin-1-il)piridin- 4-ilo o 2-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, y

R⁵ es hidrógeno,

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; así como a su "uso" tal como se define más adelante.

Otra realización más preferida de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I, en donde

20 R¹ es hidrógeno, amino, metilamino, n-propilamino o ciclopropilamino;

25 R² es fenilo, 4-(2-amino-pirimidin-5-ilmetil) -fenilo, 3-(2-metoxi-6-trifluorometil)piridin- 3-ilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxi-fenilo, 4-carboxi-3-metoxifenilo, 4-(2-piridin-2-iloxietoxi) -fenilo, 4-(2-pirimidin-4-iloxietoxi) -fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-N-metilcarbamoil-3-metoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil) -3-metoxifenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, 4-(4-morfolin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-[2-(4-pirrolidino-piperidin- 1-il) -etoxil]-fenilo, 4-(piperazin-1-il) -fenilo, 4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-etilpiperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-(4-metil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-etil- piperazin-1-carbonilmetoxi)fenilo, 4-(4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonilmetoxi)fenilo, 4-[N-(2-dimetilamino-etil) -N-metilcarbamoil]-fenilo, 4-[(R, S o R,S)-3-dietilamino-pirrolidin-1-carbonil] -fenilo, 4-sulfamoil-fenilo, 4-N, N-dimetil-sulfamoilfenilo, 4-[N-metil-N-2-(pirrolidino-etil) -sulfamoil]-fenilo, 4-pirazolil-fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, o 6-piperazino-piridin- 3-ilo;

R³ es hidrógeno,

35 R⁴ es 4-(2-amino-pirimidin-5-ilmetil) -fenilo, 3-(2-metoxi-6-trifluorometil)piridin- 3-il-fenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3-hidroxi-4-n-propoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 3-(2-metoxi-etoxi) -4-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxifenilo, 4-(2-piridin- 2-iloxietoxi) -fenilo, 4-(2-pirimidin-4-iloxietoxi) -fenilo, 4-[2-(4-pirrolidino-piperidin- 1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-metil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-etil- piperazin-1-il)etoxi]-fenilo, 4-(4-metil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-etil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-[N-(2-dimetilaminoetil) -N-metilcarbamoil]-fenilo, 4-[(R, S o R,S)-3-dietilamino-pirrolidin-1-carbonil] -fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, N,N-dimetil-aminosulfonilfenilo, 4-[N-metil-N-2-(pirrolidino-etil) -sulfamoil]-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, piridin- 3-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 2-amino-piridin- 4-ilo, 6-amino-piridin- 3-ilo, 6-(piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 6-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 2-(piperazin-1-il)piridin- 4-ilo o 2-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, and

45 R⁵ es hidrógeno,

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 Se prefiere especialmente un compuesto de la fórmula I como se da en los Ejemplos, así como una ruta de su síntesis descrita aquí, o un tautómero del mismo o un N-óxido del mismo, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; así como su "uso" tal como se define más adelante.

Muy preferidas también son realizaciones de la invención representadas en las reivindicaciones que por lo tanto se incorporan como referencia aquí.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los compuestos de la fórmula I tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben la actividad de las quinasas lipídicas, tales como la PI3- quinasa y/o miembros de la familia de las proteínas quinasas relacionada con PI3- quinasa (también llamado PIKK e incluyen DNA-PK, ATM, ATR, hSMG-1 y mTOR), tales como la proteína quinasa ADN, y pueden utilizarse para tratar enfermedades o trastornos que dependen de la actividad de dichas quinasas.

La ruta de la fosfatidilinositol-3'-OH- quinasa (PI3K) es una de las rutas de señalización centrales que ejerce su efecto en numerosas funciones celulares incluyendo la progresión del ciclo celular, proliferación, motilidad, metabolismo y supervivencia. Una activación del receptor de tirosinas quinasa hace que la PI3K fosforile el fosfatidilinositol-(4,5)-difosfato, dando como resultado un fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato enlazado a la membrana. Este último promueve la transferencia de una variedad de proteína quinasas desde el citoplasma hasta la membrana del plasma enlazando el fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato al dominio de homología de pleckstrina (PH) de la quinasa. Las quinasas que son objetivos clave corriente debajo de la PI3K incluyen quinasa 1 (PDK1) y AKT (también conocida como proteína quinasa B) dependientes de la fosfoinosítida. La fosforilación de tales quinasas permite entonces la activación o desactivación de otras numerosas rutas, involucrando mediadores tales como GSK3, mTOR, PRAS40, FKHD, NF- κ B, BAD, caspasa-9, y similares. Un mecanismo de retroalimentación negativa importante para la PI3K es la ruta PTEN, una fosfatasa que cataliza la desfosforilación de la fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfato para fosforilar el fosfatidilinositol-(4,5)-difosfato. En más del 60% de todos los tumores sólidos, el PTEN muta a una forma inactiva, permitiendo una activación constitutiva de la ruta de PI3K. Puesto que la mayoría de los cánceres son tumores sólidos, tal observación proporciona evidencia de que un objetivo de la PI3K misma o de las quinasas corriente abajo individuales en la ruta de la PI3K proporcionan una metodología prometedora para mitigar o incluso abolir la desregulación de muchos cánceres y así restaurar la función y comportamiento celular normales. Esto, sin embargo, no excluye que otros mecanismos puedan ser responsables por los efectos benéficos de los agentes modificadores de la actividad de la PI3K tales como los de la presente invención

Con respecto a su efecto inhibitorio sobre las enzimas fosfatidilinositol 3- quinasa, los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son útiles en el tratamiento de condiciones que son mediadas por la activación (incluyendo la actividad normal o especialmente la sobreactividad) de uno o más de los miembros de la familia de la PI3- quinasa, especialmente la enzima PI3- quinasa, tales como condiciones proliferativas, inflamatorias o alérgicas, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y/o trastornos que se presentan comúnmente en relación con los trasplantes.

"Tratamiento" de acuerdo con la invención puede ser terapéutico, por ejemplo sintomático, o profiláctico. Se prefiere el tratamiento en animales de sangre caliente, especialmente humanos.

Se prefiere un compuesto de la fórmula I para uso o el uso del mismo en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, hígado, riñón, hígado, glándulas adrenales, vejiga, seno, estómago, tumores gástricos, ovarios, colón, recto, próstata, páncreas, pulmones, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colón o adenoma colorrectal o un tumor de cuello y cabeza, o una hiperproliferación epidérmica, soriasis, hiperplasia de la próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia. Otras enfermedades incluyen el síndrome de Cowden, la enfermedad de Lhermite-Dudos y el síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la ruta PI3K/PKB está activada de forma aberrante.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también de uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias (tracto respiratorio), dando como resultado, por ejemplo, la reducción del daño en los tejidos, de la inflamación en las vías aéreas, de la hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), por ejemplo, asma suave, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducido después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse porque abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de acatarramiento y que son diagnosticados o diagnosticables como "infantes acatarrados", una categoría de pacientes establecida de principal preocupación médica y ahora frecuentemente identificada como asmáticos de fase insipiente temprana. (Para conveniencia de esta condición asmática en particular se definirá como "síndrome de infante acatarrado").

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma puede evidenciarse por la frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque agudo asmático o broncoconstrictor, mejoramiento en la función pulmonar o hiperreactividad de las vías aéreas mejorada. También puede ser evidenciado por un requerimiento reducido de otras terapias sintomáticas, esto es, terapias previstas para restringir o abortar ataques sintomáticos

- 5 cuando ocurren, por ejemplo antiinflamatorios (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatadores. El beneficio profiláctico en el asma puede ser en particular evidente en sujetos propensos a “resfriado matutino”, el “resfriado matutino” es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos se caracteriza por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 am, esto es en una hora normalmente distante de forma sustancial de cualquier terapia sintomática para el asma administrada previamente.
- 10 Los compuestos de la fórmula I pueden ser de uso para otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención e incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de distensión respiratoria aguda en adultos (ARDS), enfermedad obstructiva pulmonar, de las vías aéreas o de los pulmones crónica (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías aéreas como consecuencia de otras terapias con fármacos, en particular otras terapias con fármacos inhalados.
- 15 La invención también se relaciona con el tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, o fitinoide. Enfermedades inflamatorias u obstructivas adicionales de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, acompañada frecuentemente por obstrucción de las vías aéreas, bien sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo de génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y estabisinosis.
- 20 Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de los eosinófilos, los compuestos de la invención también son de uso en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular la eosinofilia relacionada con trastornos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucran una infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares) incluyendo la hipereosinofilia en cuanto afecta las vías respiratorias y/o los pulmones así como, por ejemplo, los trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias que son consecuencia de o concomitantes con el síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasítica (en particular metasoárica) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo el síndrome de Churg-Straussgranuloma eosinofílico y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos.
- 25 Los compuestos de la invención son también de uso en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, bulos penfigoide, lupus eritematoso, penfigus, epidermólisis bulosa adquirida, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.
- 30 Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, tales como enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y condiciones del ojo tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las cuales hay implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus sistémico eritematoso, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celiaca idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis intersticial de los pulmones, artritis soriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).
- 35 40 45 Adicionalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con las definiciones aquí expresadas, o una sal, o un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad obstructiva respiratoria, o un trastorno que se presenta comúnmente en relación con los trasplantes.
- 50 55 La invención se relaciona especialmente con el uso de un compuesto de la fórmula I (o una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I) en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente y más adelante donde la enfermedad o enfermedades responde o responden (de una forma beneficiosa, por ejemplo, por eliminación parcial o completa de uno o más de sus síntomas hasta una cura o remisión completa) a una inhibición de una o más quinasas de la familia de las proteína quinasas relacionadas con la P13- quinasa, lo más especialmente PI3- quinasa (PI3K), especialmente cuando la quinasa se muestra (en el contexto de otros mecanismos reguladores) inadecuadamente alta o más preferiblemente más alta que la actividad normal (por ejemplo, constitutiva).

- Donde quiera que se mencione el término “uso” o “usado”, se entiende que incluye un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad en un animal de sangre caliente, especialmente un humano, preferiblemente de una o más enfermedades mencionadas anteriormente o más adelante, un método de uso o un método de tratamiento que comprende administrar un compuesto de la fórmula I a una persona que requiere tal tratamiento en una cantidad efectiva para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad tal como se mencionó anteriormente y más adelante, la preparación o un método o preparación de una formulación/preparación farmacéutica para uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de una enfermedad mencionada más arriba y más adelante, especialmente que involucra la mezcla de un compuesto de la fórmula I (como ingrediente terapéuticamente activo) con al menos un material portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo alistarlo para uso en tal tratamiento (por ejemplo, añadiendo un inserto de instrucciones (por ejemplo un folleto o similares), la formulación, preparación apropiada, adaptación para usos específicos, personalización y similares), y el uso de un compuesto de la fórmula I para tal preparación, y/o todos los demás usos profilácticos o terapéuticos mencionados aquí anteriormente o más adelante. Todos estos aspectos son realizaciones de la presente invención.
- 15 La eficacia de los compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos como inhibidores de la quinasa PI3 pueden demostrarse como sigue:
- La reacción de la quinasa se lleva a cabo en un volumen final de 50 μL por pozo de una placa costar de área media de 96 pozos. Las concentraciones finales de ATP y de fosfatidil inositol en la prueba son 5 μM y 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente. La reacción se inicia mediante la adición de PI3 quinasa p110 β . Los componentes de la prueba se agregan por pozo como sigue:
- 10 μL de compuesto de prueba en DMSO al 5% por pozo en columnas 2-1.
 - La actividad total se determina mediante la adición de 10 μL de DMSO al 5% vol/vol en los primeros 4 pozos de la columna 1 y en los últimos 4 pozos de la columna 12.
 - La señal de fondo se determina mediante la adición de un compuesto de control 10 μM a los últimos 4 pozos de la columna 1 y los primeros 4 pozos de la columna 12.
 - Se prepara 2 mL de “mezcla de ensayo” por placa:
 - 1.912 mL de regulador de prueba HEPES.
 - 8.33 μL de solución de reserva 3 mM de ATP dando una concentración final de 5 μM por pozo
 - 1 μL de [^{33}P] ATP sobre la fecha de actividad dando 0.05 μCi por pozo.
- 30 30 μL de una solución de reserva de PI 1 mg/mL dando una concentración final de 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por pozo.
- 5 μL de una solución de reserva 1M de MgCl_2 dando una concentración final de 1 mM por pozo
- Se agregan 20 μL de la mezcla de ensayo por pozo.
 - Se preparan 2 mL de “mezcla de enzimas por placa (por μL de PI3 quinasa p110 β en 2 mL de regulador de quinasa). La “mezcla de enzimas” se mantiene sobre hielo durante la adición a las placas de ensayo.
- 35 • Se agregan 20 μL de “mezcla de enzimas” /pozo para iniciar la reacción.
- La placa se incuba a temperatura ambiente durante 90 minutos.
 - La reacción se termina mediante la adición de 50 μL de perlas WGA-SPA (aglutinina de germen de trigo-perlas de ensayo de proximidad por centelleo recubiertas) suspensiones por pozo.
 - La placa de ensayo se sella utilizando sello al calor TopSeal-S para las placas de poliestireno, PerkinElmer LAS (Alemania) GmbH, Rodgau, Alemania) y se incuba a temperatura ambiente durante al menos 60 minutos
 - La placa de ensayo se centrifugó entonces a 1500 rpm durante 2 minutos utilizando una centrífuga de mesa de Jouan (Jouan Inc., Nantes, Francia).
- 40

- La placa de ensayo se sometió a recuento utilizando un Packard TopCount, contándose cada pozo durante 20 segundos.
- El volumen de enzima depende de la actividad enzimática del lote en uso.

5 Algunos de los compuestos muestran un cierto nivel de selectividad contra los diferentes parálogos de PI3K alfa, beta, gama y delta.

Descripción del ensayo bioquímico para ADN-PK

10 El ensayo se lleva a cabo utilizando el kit V7870 de Promega (SignaTECT® ADN-Dependent Protein Kinase System, comprende ADN-PK, sustrato de péptido biotinilado e ingredientes adicionales, Promega, Madison, Wisconsin, Estados Unidos.), que cuantifica la actividad de la proteína quinasa dependiente de ADN, tanto en preparaciones enzimáticas purificadas como en extractos nucleares de células. La ADN-PK es una proteína quinasa serina/treonina del núcleo que requiere ADN de cadena doble (ADNs) para su actividad. El enlazamiento de la ADNds a la enzima da como resultado la formación de una enzima activa y también acerca el sustrato a la enzima, permitiendo que la reacción de fosforilación proceda.

15 Regulador de reacción X5 para ADN-PK (HEPES 250 mM, KCl 500 mM, MgCl₂ 50 mM, EGTA 1 mM, EDTA 0.5 mM, DTT 5 mM, pH a 7.5 con KOH) se diluye 1/5 en agua desionizada y BSA (solución madre = 10 mg/ml) que se agrega hasta una concentración final de 0.1 mg/ml

20 El regulador de activación se hace a partir de 100 µg/ml de ADN de timo de ternera en un regulador de control (10 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1 mM EDTA (pH 8.0)). Por tubo, la mezcla de reacción está compuesta de: 2.5 µl de reguladores de activación o control, 5 µl de regulador de reacción por X5, 2.5 µl de sustrato de péptido biotinilado derivado de p53 (solución madre = 4mM), 0.2 µl de BSA (solución madre a 10 mg/ml) y 5 µl de [γ -³²P] ATP (5 µl de ATP 0.5 mM frío + 0.05 µl de Redivue [γ -³²P] ATP = Amersham AA0068-250 µCi, 3000Ci/mmol, 10 µCi/µl (ahora GE Healthcare Biosciences AB, Uppsala, Suecia).

25 La enzima ADN-PK (Promega V5811, concentración = 100 U/µL) se disuelve 1/10 en un regulador de reacción X1 y se mantiene sobre hielo hasta el uso inminente. Se incuban 10.8 µl. de la enzima diluida con 1.2 µl. de los compuestos 100 µM (diluidos 1/100 en agua a partir de una solución madre 10 mM en DMSO puro) durante 10 minutos, a temperatura ambiente. Durante ese tiempo, se agrega 15.2 µl de la mezcla de reacción a tubos con tapa de rosca, detrás de un vidrio Perspex. Se transfieren 9.8 µl de la enzima a los tubos que contienen la mezcla de reacción y después de 5 minutos de incubación a 30°C, la reacción se detiene añadiendo 12.5 µl del regulador de terminación (clorhidrato de guanidina 7.5 M).

30 Después de mezclar bien, se siembra una alícuota de 10 µl de cada tubo sobre una membrana de captura de biotina SAM2® (Promega, Madison, Wisconsin, Estados Unidos) que se dejan secar durante unos pocos minutos. La membrana se lava entonces extensamente para retirar el exceso de [γ -³²P] ATP libre y de proteínas no biotiniladas: una vez durante 30 segundos en 200 ml de NaCl 2M, 3 veces durante 2 minutos en 200 ml de NaCl 2M, 4 veces durante 2 minutos cada uno en NaCl 2M en H₃PO₄ al 1% y dos veces durante 30 segundos cada una en 100 ml de agua desionizada. La membrana se deja secar subsecuentemente al aire a temperatura ambiente durante 30-60 minutos.

40 Cada cuadrado de membrana es separado utilizando pinzas y tijeras y se coloca en un vial de centelleo, después de lo cual se agregan 8 ml de líquido de centelleo (Flo-Scint 6013547 de Perkin-Elmer). La cantidad de ³²P incorporada en el sustrato de péptido biotinilado de ADN-PK se determina entonces por recuento de centelleo en líquido. En este sistema de prueba, los compuestos de la fórmula I pueden demostrar que tienen valores de IC₅₀ en el rango de 1 nM a 50 µM, por ejemplo de 1 nM a 10 µM.

La eficacia de los compuestos de la invención para bloquear la activación de la ruta de la PI3K/PKB puede demostrarse en determinaciones celulares como sigue:

Protocolo para la detección de fosfo-PKB en células U87MG por Elisa:

45 Células U87MG (glioblastoma humano, ATCC No. HTB-14) son sometidas a tripsinación, contados en un contador de células CASY (Schärffe systems, Göttingen, Alemania), diluido con medio DMEM completo alto en glucosa por carga, por pozo, 150 µL de suspensión celular que contiene 4x10⁴ células, y las placas de prueba se incuban durante 18 horas. En paralelo, se cargan 50 µL del anticuerpo de recubrimiento, en la concentración deseada en PBS/O en cada pozo de las placas de ELISA, y las placas se mantienen durante 2 horas a temperatura ambiente.

50 Las pruebas de ELISA se llevan a cabo en placas de 96 pozos negras de fondo plano (Microtest™, Falcon Becton-Dickinson, Ref: 353941) sellados con Plate Sealers (Costar-Corning, Ref.: 3095). El medio en las placas se descarta

y se reemplaza por medio DMEM completo alto en glucosa que contiene 0.1% de DMSO o 0.1% de inhibidor en las titulaciones (7) entre 10 mM y 0.156 mM en DMSO. Después de 30 minutos de contacto, el medio se retira rápidamente por aspiración, las placas se colocan entonces sobre hielo e inmediatamente las células se someten a lisis con 70 μ L de regulador de lisis. En paralelo, las placas de 96 pozos preparadas con el anticuerpo de recubrimiento (diluido 1/250 (en PBS/O) Anti-Akt1 C-20, cabra, Santa Cruz-1618 Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California, Estados Unidos) se lavan 3 veces durante 1 minuto con PBS/O que contiene 0.05% de Tween 20 y 0.1% de Top-Block® (derivado de gelatina que bloquea sitios de enlace no específicos sobre las superficies; Sigma-Aldrich, Fluka, Buchs, Suiza, Ref.: 37766.), y los sitios de enlace restantes de proteína se bloquean para prevenir las interacciones no específicas con 200 μ L de PBS que contiene 3% de Top-Block®, durante 2 horas a temperatura ambiente. El contenido del pozo es reemplazado con 50 μ L de muestras de las células tratadas, y las placas se incuban durante 3 horas a 4°C. Las pruebas de ELISA se hacen siempre en paralelo con los siguientes controles, en 6 replicados: UE 87MG (control sin tratamiento) o regulador de lisis solo (LB). Después de 3 lavados por 15 minutos, todos los pozos recibieron 50 μ L del anticuerpo secundario diluido 1/250 (en top block al 3%) Anti-S473P-PKB, conejo, Cell Signaling-9271, Cell Signaling Technologies, Inc., Danvers, Massachusetts, Estados Unidos), y se incuban durante 16 horas a 4°C. Después de tres lavados, las placas se incuban con el anticuerpo tercero y conjugado (diluido 1/1000 (en top block al 3%) anticonejo (HRP) Jackson Immuno Research 111-035-144) durante 2 horas a temperatura ambiente. Finalmente, los complejos inmunes son lavados 2 veces 15 segundos con PBS/O/Tween20/top block, 1 vez con 200 μ L de agua y finalmente se dejan 200 μ L de agua en cada pozo de prueba antes de una incubación de 45 minutos en la oscuridad. Las placas se prueban entonces con (sustrato Pico quimioluminiscente SuperSignal® ELISA, Pierce, Referencia: 27070, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, Illinois, Estados Unidos). Se agregan 100 μ L de sustrato, y las placas se agitan durante 1 minuto. La luminiscencia se lee inmediatamente sobre un luminómetro Top-Count NXT (Packard Bioscience). Utilizando este sistema de prueba, pueden encontrarse valores de IC₅₀ en el rango de 5 μ M a 1 nM, más preferiblemente de 1.5 μ M a 5 nM, para compuestos de la fórmula.

25 También hay experimentos para demostrar la actividad antitumoral de los compuestos de la fórmula (I) in vivo.

Por ejemplo, pueden utilizarse ratones hembra Harlan (Indianápolis, Indiana, Estados Unidos) atímicos nu/nu con tumores de glioblastomas U87MG humanos trasplantados para determinar la actividad antitumoral de los inhibidores de la PI3 quinasa. En el día 0, con los animales bajo narcosis peroral Forene® (1-cloro-2,2,2-trifluoroetilidifluorometilether, Abbot, Wiesbaden, Alemania), se coloca un fragmento de tumor de aproximadamente 25 mg bajo la piel del flanco izquierdo de los animales, y la pequeña incisión se cierra por medio de grapas de sutura. Cuando los tumores alcanzan un volumen de 100 mm³, los ratones se dividen aleatoriamente en grupos de 6-8 animales y comienza el tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo durante un período de 2-3 semanas con la administración peroral, intravenosa o intraperitoneal una vez al día (o con menos frecuencia) de un compuesto de la fórmula (I) en un vehículo adecuado a dosis definidas. Los tumores se miden dos veces a la semana con un calibrador de deslizamiento y se calcula el volumen de los tumores.

Como alternativa a la línea celular U87MG, pueden también utilizarse otras líneas de la misma manera, por ejemplo,

- la línea celular de adenocarcinoma de seno MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; véase también In Vitro 14, 911-15 [1978]);
- la línea celular de carcinoma de seno MDA-MB 231 (ATCC No. HTB-26; véase también In Vitro 12, 331 [1976]);
- 40 • la línea celular de carcinoma de seno MDA-MB 453 (ATCC No.HTB-131);
- la línea celular de carcinoma de colon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; véase también Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);
- la línea celular de carcinoma de próstata DU145 DU 145 (ATCC No. HTB 81; véase también Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]),
- 45 • la línea celular de carcinoma de próstata PC-3 PC-3 (especialmente preferido; ATCC No. CRL 1435; véase también Cancer Res. 40, 524-34 [1980]) y la línea celular de carcinoma de próstata PC-3M;
- el adenocarcinoma humano de pulmón A549 (ATCC No. CCL 185; véase también Int. J. Cancer 17, 62-70 [1976]),
- la línea celular NCI-H596 (ATCC No. HTB 178; véase también Science 246, 491-4 [1989]);
- 50 • la línea celular de cáncer pancreático SUIT-2 (see Tomioka et al., Cancer Res. 61, 7518-24 [2001]).

Los compuestos de la invención exhiben actividad inhibidora de células T. Más particularmente los compuestos de la invención previenen la activación y/o proliferación de las células T en por ejemplo solución acuosa, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba. El MLR de dos vías se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 de cada cepa por pozo en placas de microtitulación de cultivo de tejidos de fondo plano, 3.2×10^5 en total) se incuban en medio RPMI que contiene 10% de FCS, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina (Gibco BRL, Basel, Suiza), 50 µM de 2-mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se llevan a cabo siete etapas de dilución tres veces en duplicados por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 1 µCi de 3H-timidina. Las células se recolectan después de un período de incubación adicional de cinco horas, y la 3H-timidina incorporada se determina de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de fondo (control bajo) del MLR son la proliferación de las células Balb/c solas. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin muestra alguna se toman como 100% de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición por las muestras y se determinan las concentraciones requeridas para un 50% de inhibición (valores IC₅₀). En esta prueba, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ en el rango de 1 nM a 5 µM, preferiblemente de 5 nM a 500 nM.

Un compuesto de la fórmula (I) también puede ser utilizado ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que apuntan a/disminuyen una actividad de una quinasa proteínica o lipídica y compuestos antiangiogénicos adicionales; compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica; agonistas de la gonadotropina; antiandrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bifosfonatos, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos antiproliferativos, inhibidores de heparinasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores de proteasoma, compuestos usados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas; compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomide (TEMODAL®); inhibidores de la proteína quinesina de asa, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglomerantes de EDG, compuestos antileucemia, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de la S-adenosilmetionina descarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Adicionalmente, alternativamente o además pueden utilizarse en combinación con otras metodologías para el tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, ionización, radiación, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o pueden ser utilizados como radiosensibilizadores. También, en tratamientos antiinflamatorio y/o antiproliferativos, incluyendo la combinación con fármacos antiinflamatorios. La combinación también es posible con sustancias farmacéuticas antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, NSAID o antagonistas de los receptores de quimioquinas.

El término "inhibidor de aromatasa" tal como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, esto es la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular no esteroides, especialmente aminoglutetimidina, robletinida, piridoglutetimidina, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializado e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial AROMASIN. Formestane puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial LENTARON. Fadrozole puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial AFEMA. Anastrozole puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ARIMIDAX. Letrozole puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FEMARA o FEMAR. Aminoglutetimida puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ORIMETEN. Una combinación de la dimensión que comprenda un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo tumores de seno.

El término "antiestrógeno" tal como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y raloxifene clorhidrato. Tamoxifen puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial NOLVADEX. Raloxifene clorhidrato puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial EVISTA. Fulvestrant puede ser formulado como se divulga en US 4,659,516 o it puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno

es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor de estrógenos, por ejemplo, tumores de seno.

El término “antiandrógenos” tal como se utiliza aquí se relaciona con cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que puede ser formulada por ejemplo como se divulga en US 4,636,505.

El término “agonista de la gonadorelina” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelin y acetato de goserelina. La goserelina se divulga en US 4,100,274 y puede ser administrada, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ZOLADEX. Abarelix puede ser formulado, e.g. como se divulga en US 5,843,901.

10 El término “inhibidor de topoisomerasa 1” tal como se utiliza aquí, incluye pero no se limita a topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecin y sus análogos, 9-nitrocamptothecin y el conjugado macromolecular de camptothecin PNU-166148 (compuesto A1 in WO99/ 17804). Irinotecan puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial CAMPTOSAR. Topotecan puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial HYCAMTIN.

15 El término “inhibidor de topoisomerasa 2” tal como se utiliza aquí, incluye pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicin, epirubicin, idarubicin y nemorubicin, las antraquinonas mitoxantrone y losoxantrone, y las podofilotoxinas etoposide y teniposide. Etoposide puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ETOPOPHOS. Teniposide puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL. Doxorubicin puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ADRIABLASTIN o ADRIAMICINA. Epirubicin puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FARMORUBICIN. Idarubicin puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ZAVEDOS. Mitoxantrone puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial NOVANTRON.

25 El término “compuesto activo en microtúbulos” se relaciona con la estabilización microtúbulos, compuestos que desestabilizan los microtúbulos e inhibidores de la polimerización de la microtubulina incluyendo, pero no limitándose a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, e.g., vinblastina, especialmente vinblastina sulfato, vincristina especialmente vincristina sulfato, y vinorelbine, discodermolides, cochicina y epotilonas y derivados de los mismos, e.g. epotilona B o D o derivados de la misma. Paclitaxel puede ser administrado e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. TAXOL. Docetaxel puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial TAXOTERE. Vinblastine sulfato puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P.. Vincristina sulfato puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial FARMISTIN. La discodermolida puede obtenerse, por ejemplo, como se divulga en US 5,010,099. También se incluyen derivados de Epotilona que se divulgan en WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefiere especialmente la Epotilona A y/o B.

40 El término “compuesto alquilante” tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o gliadel). La ciclofosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial CICLOSTIN. Ifosfamida puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial HOLOXAN.

45 El término “inhibidores de la histona desacetilasa” o “inhibidores de HDAC” se relaciona con compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye compuestos divulgados en WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi)etil]2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il) -etil]-amino]metil]fenil]-2 E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Incluye especialmente de forma adicional la Suberoilánilida del ácido hidroxámico (SAHA).

50 El término “antimetabolitos antineoplásticos” incluye, pero no se limita a 5-Fluorouracilo o 5-FU, capecitabine, gemcitabine, compuestos desmetilantes del ADN tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. Capecitabine puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial XELODA. Gemcitabine puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial GEMZAR.

El término “compuesto de platino” tal como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino, cisplatino, y oxaliplatino. El carboplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma en que es comercializable e.g. bajo la marca comercial CARBOPLAT. Oxaliplatin puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ELOXATIN.

El término “compuestos que apuntan/hacen disminuir la actividad de una proteína o una quinasa lipídica”; o “actividad de una proteína o fosfatasa lipídica”; o “compuestos antiangiogénicos adicionales” tal como se utilizan aquí incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o cerina y/o treonina quinasa o inhibidores de quinasa lipídica, por ejemplo,

- 5 a) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales compuestos que apuntan, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo un derivado de a N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib SU101, SU6668 y GFB-111;
- 10 b) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);
- c) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de factor de crecimiento similar a insulina (IGF-IR) tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de la quinasa del receptor IGF-I, tales como aquellos compuestos divulgados en WO 02/092599 tales como OS1906, o anticuerpos que apuntan al dominio extracelular del receptor IGF-I tales como CP-751871, R1507, AVE1642, IMC-A12, AMG479, MK-0646, SCH717454 o sus factores de crecimiento.
- 15 d) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor TrK de la tirosina quinasa, o inhibidores de la efrina B4;
- e) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor Axl de la familia de la tirosina quinasa;
- f) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor Ret de la tirosina quinasa;
- 20 g) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor Kit/SCFR de la tirosina quinasa, por ejemplo imatinib;
- h) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor C-kit de las tirosinas quinasas -(parte de la familia PDGFR), tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor C-Kit de la tirosina quinasa, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;
- 25 i) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia C-Abl, sus productos de fusión genética (por ejemplo BCR-Abl quinasa) y mutantes, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia C-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825).
- 30 j) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y de la familia Raf de cerina/treonina quinasas, miembros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y miembros de la familia Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de la estaurosporina divulgados en la US 5,093,330, por ejemplo midostaurina. Ejemplo de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatín 1, Perifosine; limofosine; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los divulgados en WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);
- 35 k) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de la proteína-tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o trifostina. Una trifostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular (Mr < 1500) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de bencilidenemalonitrilo de la clase de compuestos S-arilbencenomalónitrilo o bisustrato de quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo consistente de Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+) enantiomer; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 y adaphostin éster de adamantilo del ácido (4-45 {{{(2,5-dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adaphostin);
- l) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de factores de crecimiento epidérmico de los receptores de tirosina quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia del receptor EG de tirosina quinasa, por ejemplo, receptor EGF, ErbB2, ErbB3, y ErbB4 o se enlazan a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales
- 50

- divulgados genérica y específicamente en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39 o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983; y especialmente WO 96/30347 (por ejemplo compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo compuesto ZM105180); e.g. 5 trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidine que están divulgados en WO 03/013541; y
- m) compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tal como compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad de 10 quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que apuntan al dominio extracelular de c-Met o se enlazan a HGF.
- Compuestos angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otros mecanismos para su actividad, por ejemplo, no relacionadas con la inhibición de proteínas o quinasas lipídicas por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.
- Compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica son, por ejemplo, 15 inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, por ejemplo ácido ocadaico o un derivado de los mismos.
- Compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son como por ejemplo, ácido retinoico, α - γ - o δ - tocoferol o α - γ - o δ -tocotrienol.
- El término inhibidor de ciclooxigenasa tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de 20 Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilo acético, lumiracoxib.
- El término "bifosfonato" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "ácido etridrónico" puede ser administrado, e.g., 25 en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial DIDRONEL. "ácido Clodronic " puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial BONEFOS. "ácido Tiludronic " puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial SKELID. "ácido Pamidronic " puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ARELIA™. "ácido Alendronic " puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la 30 marca comercial FOSAMAX. "ácido Ibandronic " puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial BONDRANAT. "ácido Risedronic" puede ser administrado, e.g., en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ACTONEL. "ácido Zoledronic " puede ser administrado, e.g. en la forma en que es comercializado, e.g. bajo la marca comercial ZOMETA.
- El término "inhibidores de mTOR" se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo en mamíferos de la rapamicina (mTOR) y que posee actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus 35 (Certican™), CCI-779 y ABT578.
- El término "inhibidor de heparanasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a PI-88.
- El término "modificador de la respuesta biológica" tal como se utiliza aquí se refiere a una lilonquina o interferones, por ejemplo interferón γ .
- 40 El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras", por ejemplo H-Ras, K-Ras o N-Ras, tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica del Ras, por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa", por ejemplo L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).
- El término "inhibidor de telomerasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o 45 inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.
- El término "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma" tal como se utiliza aquí se refiere a compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen por ejemplo Bortezomid (Velcade™) y MLN 341.

5 El término "inhibidor de la matriz de metaloproteínasa" o (inhibidor de "MMP") tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo biodisponible oralmente marimastat (BB-2516) prinomastat. (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B o AAJ996.

10 El término "compuestos usados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores de la tirosina quinasa similar a FMS, por ejemplo, compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcytosine (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK, por ejemplo compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la linfoma quinasa anaplásica.

15 Compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa iguales a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a miembros de la familia del receptor de quinasa Flt-3R, por ejemplo PKC-412, midostaurina, un derivado de la estaurosporina, SU11248 y MLN518.

20 El término "inhibidores de HSP90" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; degradan, apuntan a, disminuyen o inhiben las proteínas clientes de HSP90 a través de la ruta de la ubiquitina proteosoma. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de la ATPasa de la HSP90, por ejemplo, 17-allilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.

25 El término "anticuerpos antiproliferativos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpos 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos en tanto exhiban la actividad biológica deseada.

30 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML) pueden utilizarse compuestos de la fórmula I en combinación con terapias estándar para la leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en combinación con inhibidores de la farnesil transferasa por ejemplo y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatinum y PKC412..

35 El término "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de la pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxirribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo purínico de la hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) fosfato de fludarabina. Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK288 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos divulgados en US 6,552,065, en particular N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il) -etil]-amino] metil]fenil]-2 E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxietil){2-(1 H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2 E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal de lactato. Los antagonistas del receptor de somatostatina tal como se utilizan aquí se refieren a compuestos que apuntan a, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tal como octreotide, y SOM230 (pasireotide).

45 Las metodologías de deterioro de células tumorales se refieren a metodologías tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" citado anteriormente y más adelante significa radiación ionizante que se presenta bien sea como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gama) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante es provista en, pero no limitándose a, terapia de radiación y es conocida en la técnica. Véase Hellman Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles y Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

50 El término "enlazantes de EDG" tal como se utiliza aquí se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

El término "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refieren a nucleósidos análogos de pirimidina o purina que incluyen, pero no se limitan a fludarabine y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanine, 5-fluorouracil, cladribine, 6-mercaptopurine (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de

ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxiaurea o derivados de 2-hidroxi-1 H-isoindole-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)

5 El término "inhibidores de la S-adenosilmetionina descarboxilasa" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los compuestos divulgados en US 5,461,076.

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF divulgados en WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo el succinato, o en WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98111223, WO 00/27819 y EP 0679 947; aquellos descritos por Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor anti-VEGF, por ejemplo rhuMAb y RHUFab, VEGF aptamer e.g. Macugon; 15 inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 de VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica tal como se utiliza aquí se refiere a terapia que utiliza ciertos agentes químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o evitar cánceres. Ejemplos de terapia fotodinámica incluye 20 tratamiento con compuestos, tales como por ejemplo VISUDINE y porfímero de sodio. Esteroides angiostáticos tal como se usan aquí se refieren a compuestos que bloquean o inhibir la angiogénesis, tales como por ejemplo, anecortave, triamcinolone, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolone, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

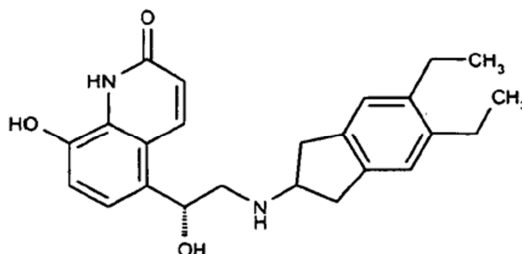
Implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como fluocinolone, dexametasona.

25 "Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNsh o ARNsi; o compuestos misceláneos o compuestos con otros o con mecanismo de acción desconocidos.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para uso en combinación con 30 otras sustancias fármaco tales como sustancias antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medio para reducir la dosificación requerida o los efectos laterales potenciales de tales fármacos. Un compuesto de la invención puede ser mezclado con otras sustancias farmacéuticas en una composición farmacéutica fija o puede ser administrado separadamente, antes, simultáneamente con o después de la otra 35 sustancia fármaco. De acuerdo con lo anterior la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención tal como se ha descrito aquí anteriormente con una sustancia fármaco antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva, estando dicho compuesto de la invención y dicha sustancia fármaco en la misma o diferente composición farmacéutica.

Fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como 40 budesonide, beclametasona dipropionato, fluticasone propionato, ciclesonide o mometasona furoato, o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, agonistas no esteroideos del receptor de glucocorticoides tal como los descritos en WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; LTB4 antagonistas 45 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y los descritos en US 5451700; LTD4 antagonistas tal como montelukast y zafirlukast; PDE4 inhibidores tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los divulgados en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; A2a agonistas tal como los divulgados en EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, 50 WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462,

- 5 WO 03/086408, WO 04/ 039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; antagonistas de A2b tales como los descritos en WO 02/42298, y agonistas del adrenoceptor beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de la fórmula I de WO 0075114, compuestos que se incorporan aquí como referencia, preferiblemente compuestos de los Ejemplos de la misma, especialmente un compuesto de fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de WO 04/16601 y también compuestos de WO 04/033412.

- 10 Fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos que descritos en WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422.

- 15 Sustancias fármaco antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, clemastine fumarate, prometazina, loratidine, desloratidine, difenhidramina y fexofenadine clorhidrato, activastine, astemizol, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine y tefenadine así como los divulgados en WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

- 20 Otras combinaciones útiles de compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimioquina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas SC-351125, SCH-55700 y SCH-D de Schering-Plough, Takeda antagonists tal como N-[[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil) -5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amin-ium cloruro (TAK-770), y CCR-5 antagonists described in US 6166037 (particularmente reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

La estructura de los compuestos activos identificados por los números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo la IMS World Publications).

- 30 Los compuestos antes mencionados, que pueden ser utilizados en combinación con un compuesto de la fórmula (I), pueden prepararse y administrarse tal como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

- 35 Por "combinación", se entiende bien sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un conjunto de partes para la administración combinada donde un compuesto de la fórmula (I) y un asociado de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o separadamente dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente que los asociados de combinación muestren un efecto cooperativo, esto es sinérgico.

La invención también proporciona una preparación farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I tal como se define aquí, o un N-óxido o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 Un compuesto de la fórmula I puede ser administrado solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos, terapia de combinación posible tomando la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos (incluyendo profilácticos) reunidos o dados independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos adicionales. Un compuesto de la fórmula I puede adicionalmente ser administrado de forma especial para la terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención

quirúrgica, o una combinación de éstos. Una terapia a largo plazo es igualmente posible como terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapias para mantener el estatus del paciente después de la regresión del tumor, o aún terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

- 5 La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición que se va a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto en particular empleado. Un médico, internista o veterinario de experiencia normal puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. Una precisión óptima en lograr la concentración de fármaco
10 dentro del rango que produzca eficacia requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación de un fármaco.

- 15 La dosis de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que va a ser administrada a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, va preferiblemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 g, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.5 g por persona por día, divididos preferiblemente en 1 a 3 dosis individuales las cuales pueden por ejemplo, ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de los adultos.

- 20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier ruta convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, entérica, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. La administración tópica es por ejemplo en la piel. Una forma adicional de administración tópica es en el ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden manufacturarse de una manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 25 La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de uno de los trastornos antes mencionados, un compuesto de la fórmula I o un N-óxido o un tautómero del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o administración parenteral y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Pueden usarse para administración oral especialmente tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilén glicol. Las tabletas pueden comprender también
30 aglomerantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones administrables por vía
35 parentérica o en la forma en soluciones en infusión. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regulación de la presión osmótica y/o reguladores. Las composiciones farmacéuticas presentes, las cuales pueden, si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas se preparan de una forma conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, confeccionería, disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente de 1% a 99%, especialmente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20% de ingredientes activos.

- 45 Adicionalmente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o un N-óxido o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para uso en un método en el tratamiento del cuerpo humano o animal, especialmente para el tratamiento de una enfermedad mencionada aquí, lo más especialmente en un paciente que requiere tal tratamiento.

- La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula I o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de tal compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad obstructiva de las vías
50 respiratorias, o trastornos que se presentan comúnmente en relación con trasplantes.

- Se proporcionan los compuestos para que sean útiles en un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa que responda a una inhibición de quinasas lipídicas y/o quinasas de proteínas relacionadas con P13-quinasa, en particular la PI3-quinasa, y/o mTOR, y/o la actividad de la ADN proteína quinasa, que comprende administrar un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde los radicales y
55 símbolos tienen los significados tal como se definen anteriormente, especialmente en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

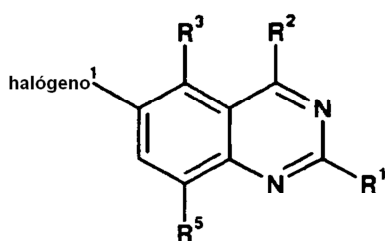
Adicionalmente, la invención se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos en animales de sangre caliente, incluyendo humanos, que comprende una dosis antitumoral efectiva de un compuesto de la fórmula I tal como se describió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto junto con un vehículo farmacéutico.

5 Proceso de manufactura:

La invención también se relaciona con un proceso para la manufactura de un compuesto de la fórmula I, un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal del mismo.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con o en analogía con los métodos que, especialmente y de acuerdo con la invención mediante un proceso comprenden

- 10 a) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I donde R⁴ está enlazado a la unidad estructural quinazolina central en la fórmula I a través de un átomo de carbono, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIA,

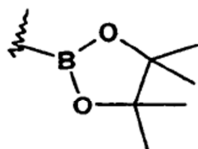


(IIA)

- 15 en donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definió para un compuesto de la fórmula I y en donde halógeno¹ es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o es trifluorometansulfoniloxi, bajo condiciones de acoplamiento cruzado a ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula III,

R⁴-D (III)

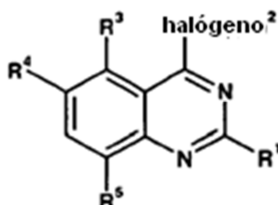
en donde R⁴ es como se definió para un compuesto de la fórmula I y está enlazado a un átomo de carbono a través de D y D es -B(OH₂) o un grupo de la fórmula A,



(A)

- 20 o

- b) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R² está enlazado a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de carbono, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIB,



(IIB)

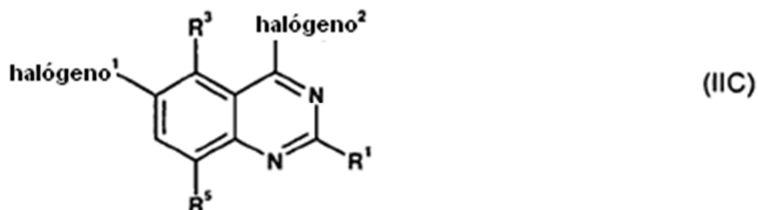
- 25 en donde R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se definió para un compuesto de la fórmula I y halógeno² es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o is trifluorometansulfoniloxi, bajo condiciones de acoplamiento cruzado a ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula IV,

R²-D (IV)

en donde R² es como se definió para un compuesto de la fórmula I y y está enlazado a un átomo de carbono a través de D y D es -B(OH²) o un grupo de la fórmula A dada más arriba;

o

- 5 c) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R² y R⁴ son idénticos y están enlazados a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de carbono, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIC,



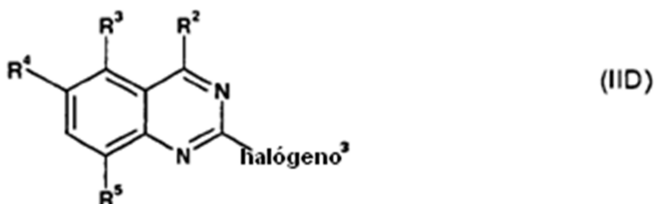
- 10 en donde R¹, R³ y R⁵ son como se definió para un compuesto de la fórmula I y halógeno¹ y halógeno² son, independientemente uno de otro, halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o is trifluorometansulfoniloxi, with a ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula V,

R^{2,4}-D (V)

en donde R^{2,4} es una unidad estructural R² o R⁴ enlazada a un átomo de carbono a través de D y de otra forma es como se definió para un compuesto de la fórmula I y D es -B(OH₂) o un grupo de la fórmula A dada más arriba;

- 15 o

d) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R¹ es amino, N-mono-C₁-C₁₀ (preferiblemente C₁-C₄)-alquilamino o N-mono-C₃-C₁₀(preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilamino, reacting un compuesto de la fórmula IID,



- 20 en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió para un compuesto de la fórmula I y en donde halógeno³ es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o is trifluorometansulfoniloxi, con una amina de la fórmula VI

R^{1*}-H (VI)

en donde R^{1*} es amino, N-mono-C₁-C₁₀ (preferiblemente C₁-C₄)-alquil-amino o N-monO-C₃-C₁₀ (preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilamino;

o

- 25 e) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R⁴ es heteroarilo con al menos un nitrógeno de anillo y está enlazado a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIA dada más arriba under a) with un compuesto de la fórmula VII,

R^{4*}-H (VII)

- 30 en donde R^{4*} es un heteroarilo que contiene nitrógeno y está enlazado al hidrógeno en la fórmula VII a través de un átomo de nitrógeno, bajo condiciones de sustitución;

o

f) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es heteroarilo con al menos un nitrógeno de anillo y está enlazado a la unidad estructural central quinazolona en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIB dada más arriba under b) with un compuesto de la fórmula VIII,

5 R^{2*} -H (VIII)

en donde R^{6*} es un heteroarilo que contiene nitrógeno y está enlazado al hidrógeno en la fórmula VIII a través de un átomo de nitrógeno, bajo condiciones de sustitución;

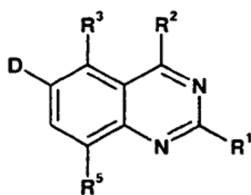
o

10 g) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 y R^4 son idénticos y son heteroarilo con al menos un nitrógeno de anillo y cada uno de ellos está enlazado a la unidad estructural central quinazolona en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX,

$R^{2,4*}$ -H (IX)

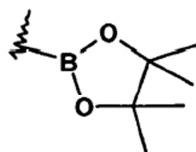
15 en donde $R^{2,4*}$ es heteroarilo con al menos un átomo de nitrógeno y en donde $R^{2,4*}$ es una unidad estructural R^2 o R^4 enlazada a través de un átomo de hidrógeno al hidrógeno mostrado en la fórmula IX y de otra forma es como se definió para un compuesto de la fórmula I, bajo condiciones de sustitución con un compuesto de la fórmula IIC mencionado más arriba; o

h) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^4 está enlazado a la unidad estructural central quinazolona en la fórmula I a través de un átomo de carbono, haciendo reaccionar un compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula IIA*,



(IIA*)

20 en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió para un compuesto de la fórmula I y en donde D es $-B(OH_2)$ o un grupo de la fórmula A,



(A)

bajo las condiciones de acoplamiento con el compuesto de la fórmula III*,

25 R^4 -Hal (III*)

30 donde R^4 es como se definió para un compuesto de la fórmula I y está enlazado a través de un átomo de carbono a Hal y Hal es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o es trifluorometansulfonilo; donde en cualquiera de las reacciones representadas bajo a) a h) los grupos funcionales en los materiales de partida pueden estar presentes en forma protegida y en los compuestos obtenibles de la fórmula I portando uno o más grupos protectores removiéndose tales grupos protectores;

y, si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenible de acuerdo con un proceso alternativo seleccionado de a) a g) se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I se convierte en una sal diferente del mismo, un compuesto libre obtenible de la fórmula I se convierte en una sal del

mismo, y/o un isómero obtenible de un compuesto de la fórmula I se separa de uno o más isómeros obtenibles de la fórmula I.

Ejemplos de condiciones de reacción preferidos

5 En la siguiente descripción más detallada de los procesos, las reacciones y conversiones opcionales, síntesis de materiales de partida e intermedios y similares, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados dados para un compuesto de la fórmula I o el compuesto mencionado específicamente, mientras que D es como se define para un compuesto de la fórmula (A), halógeno¹ como para un compuesto de la fórmula IIA, halógeno² como para un compuesto de la fórmula IIB, R^{2,4} como para un compuesto de la fórmula IV, R^{1*} como para un compuesto de la fórmula V, R^{4*} como para un compuesto de la fórmula VI, R^{2*} como para un compuesto de la fórmula VII, R^{2,4*} como para un compuesto de la fórmula VIII, Hal como para un compuesto III*, en cada caso si no se indica otra cosa, respectivamente.

10 Cuando sea útil o requerido, las reacciones pueden tener lugar bajo un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

15 La reacción dada bajo las variantes del proceso a), b), c) y h), respectivamente, se lleva a cabo preferiblemente bajo las condiciones de una reacción de Suzuki, preferiblemente en una mezcla de un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida (DMF) y agua en presencia de un catalizador para el acoplamiento cruzado, especialmente un catalizador de un metal noble, preferiblemente un catalizador de paladio, tal como un complejo de paladio (II), por ejemplo bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio, a una temperatura preferida en el rango de 80°C a 130°C; o de acuerdo con otro método preferido en un solvente éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador para el acoplamiento cruzado, especialmente un catalizador de un metal noble, preferiblemente un complejo de paladio (0), por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando apropiado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), a una temperatura preferida en el rango de 80 a 150°C; si se requiere llevar a cabo la reacción en un recipiente sellado (por ejemplo, en un reactor sellado) si el punto de ebullición de la mezcla de reacción es excedido y especialmente si (como es una realización preferida) el calentamiento se efectúa por excitación por microondas.

25 Las condiciones de reacción para las variantes de proceso d), e), f) y g) (sustitución) se escogen preferiblemente de condiciones habituales de una sustitución aromática nucleofílica, por ejemplo llevando a cabo la reacción, preferiblemente en un recipiente sellado (por ejemplo, un reactor sellado), en un solvente polar, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, o un solvente aprótico, tal como 1-metil-2-pirrolidona, preferiblemente a una temperatura en el rango de 120 a 180°C; preferiblemente, la energía para el calentamiento es suministrada por excitación con microondas.

Grupos protectores

35 Si uno o más otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxí, amino o mercapto están o necesitan estar protegidos en el material de partida, por ejemplo en uno cualquiera o más de los materiales de partida de las fórmulas IIA, IIA*, IIB, IIC, IID, III, III* IV, V, VI, VII, VIII o IX, puesto que no toman parte en la reacción o perturba la reacción, éstos son aquellos grupos tales como los que se usan usualmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son grupos tales que no están presentes en los compuestos finales una vez que han sido eliminados, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido utilizado aquí los cuales son grupos que son agregados en una cierta etapa intermedia y retirados para obtener un compuesto final. Por ejemplo, el tert-butoxi si permanece en un compuesto de la fórmula I es un sustituyente, mientras que si es eliminado para obtener el compuesto final de la fórmula I es un grupo protector.

45 Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores y deberían proteger los grupos funcionales relacionados contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan así mismos fácilmente, esto es, sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, típicamente por acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuales grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

50 La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de eliminación están descritas por ejemplo en trabajos estándar de referencia, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weilo, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart temperatura

55

ambiente 1974, in H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosiuuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides y derivatives), Georg Thieme Verlag. Stuttgarttemperatura ambiente 1974.

5 Reacciones y conversiones opcionales

Un compuesto de la fórmula I puede ser convertido en un compuesto diferente de la fórmula I.

Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula I donde el sustituyente R¹, R² o R⁴ comprende un grupo carboxi esterificado, tal como un C₁-C₇-alcoxicarbonilo, este grupo carboxi esterificado puede ser hidrolizado para dar el correspondiente grupo carboxi libre, por ejemplo en presencia de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, en un solvente apropiado, por ejemplo en un éter cíclico, tal como dioxano, agua o una mezcla de los mismos, por ejemplo a temperaturas en el rango de 0 a 50°C.

En un compuesto de la fórmula I donde el sustituyente R¹, R o R⁴ comprende grupo carboxi libre (por ejemplo, obtenible por una etapa precedente tal como se describe en el último párrafo), este grupo carboxi libre puede ser convertido en un grupo carbamoilo o carbamoilo N-mono o N,N-disustituido correspondiente, por ejemplo por reacción con amoniaco, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -amina, piperidine, piperazina, 4-C₁-C₇-alquil- piperazina, morfolina, tiomorfolina, S-oxo-tiomorfolina o S,S-dioxotiomorfolina; la reacción tiene lugar preferiblemente con el grupo carboxi en forma activa, más preferiblemente bajo condiciones de condensación habituales, donde entre los posibles derivados reactivos de un grupo carboxi los ésteres reactivos (tal como el hidroxibenzotriazol (HOBT), pentafluorofenilo, 4-nitrofenilo o N-succinimida éster), halogenuros de ácido (tales como el cloruro o bromuro de ácido) o anhídridos reactivos (tales como anhídridos mixtos con ácidos alcanóicos inferiores o anhídridos simétricos) son los preferidos. Los derivados de ácidos carbónico reactivos puede se formados preferiblemente in situ. La reacción se lleva a cabo disolviendo los compuestos correspondientes de la fórmula I que portan uno o más sustituyentes carboxi en un solvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, 4-(N, N-dimetilamino)-piridina o acetonitrilo, o una mezcla de dos o más de tales solventes, y por la adición de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, diisopropiltilamina (DIPEA) o N-metilmorfolina y, si el derivado reactivo del sustituyente carboxilo se forma in situ, un agente de acoplamiento adecuado que forma un derivado reactivo preferido del grupo carboxi in situ, por ejemplo dicitlohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/ HOBT); cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl); O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil) - N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TPTU); O-benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU); (benzotriazol-1-iloxi) -tripirrolidinofosfoniohexafluorofosfato (PyBOP), O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etilcarbodiimida clorhidrato/hidroxibenzotriazol o/1-hidroxi-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt) o HOAt solo, o con (1-cloro-2-metil-propenil) -dimetilamina. Para revisión de algunos otros posibles agentes de acoplamiento, véase, por ejemplo Klauser, Bodansky, Synthesis (1972), 453-463. La mezcla de reacción se agita preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente -20 y 50°C, especialmente entre 0°C y 30°C, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Un átomo de nitrógeno del anillo del núcleo quinazol o un sustituyente heterocíclico (por ejemplo heteroaril) que contenga nitrógeno puede formar un N-óxido en presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo un peróxido, tal como ácido m-cloro-perbenzoico o peróxido de hidrógeno.

40 Otras reacciones pueden llevarse a cabo como se describe, o en analogía con las mencionadas, en los ejemplos.

También en las etapas de procesos opcionales, llevadas a cabo "si se desea", los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deberían tomar parte en la reacción pueden estar presente en forma no protegida o pueden ser protegidos por ejemplo mediante uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente bajo "grupos protectores". Los grupos protectores son por lo tanto total o parcialmente retirados de acuerdo con uno de los métodos descritos allí.

Las sales de un compuesto de la fórmula I con un grupo formador de sales puede prepararse de una manera conocida per se. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse así por tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de la fórmula I) también pueden ser convertida en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta fusión, o por ejemplo calentando en forma de un sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170°C, una molécula del ácido que está siendo expelida por molécula de un compuesto de la fórmula I.

Las sales pueden convertirse usualmente en compuestos libres, por ejemplo tratándolas con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

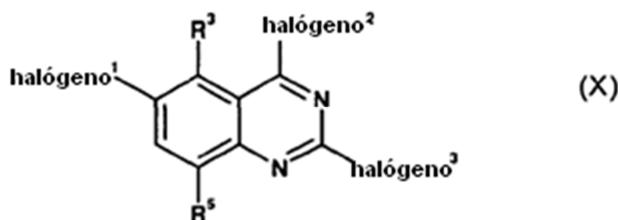
5 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, pueden separarse en sus correspondientes isómeros y de una forma conocida per se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar bien sea al nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de fórmula I mismo. Los enantiómeros pueden ser separados a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por formación de sales con un ácido quiral enantioméricamente puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

10 Debe hacerse énfasis en que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar al nivel de intermediarios apropiados (y así son útiles en la preparación de los correspondientes materiales de partida).

Materiales de partida

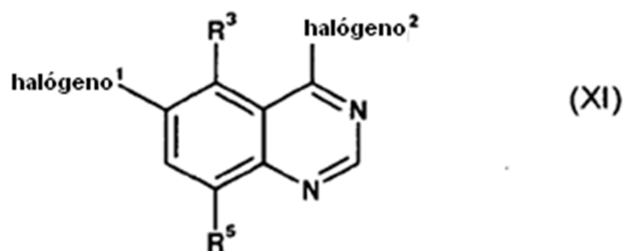
15 Los materiales de partida de las fórmulas IIA, IIA*, IIB, IIC, IID, III, III*, IV, V, VI, VII, VIII o IX, así como otros materiales de partida mencionados aquí, por ejemplo más adelante, pueden prepararse de acuerdo con o en analogía con los métodos que son conocidos en la técnica, son conocidos en la técnica y/o están comercialmente disponibles. Los materiales de partida novedosos, así como los procesos para la preparación de los mismos, son de la misma forma una realización de la presente invención. En las realizaciones preferidas, se utilizan tales materiales de partida y la reacción escogida se seleccionó de tal manera que permita a los compuestos preferidos sean obtenidos.

20 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula IIA, IIB o IIC (donde en la el último R¹ es amino o un amino mono o disustituido tal como se describió para R¹ más arriba) pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula X,



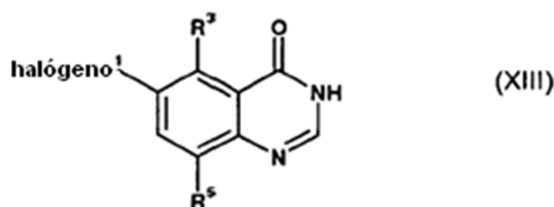
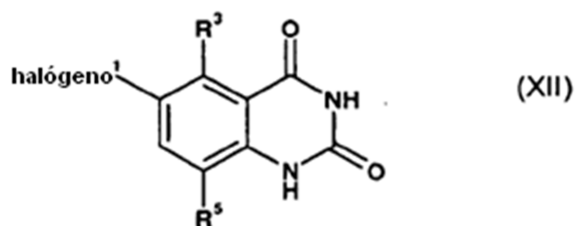
25 donde R³ y R⁵ son como se definió bajo la fórmula I y halógeno¹, halógeno² y halógeno³ se seleccionan independientemente de halo, especialmente cloro, bromo o yodo, y de trifluorometansulfoniloxi, haciéndolo reaccionar, con el fin de introducir unidades estructurales arilo o heteroarilo enlazadas con C, con un compuesto de la fórmula III o IV en una reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo Suzuki), respectivamente, bajo condiciones preferidas tal como se describió anteriormente para las variantes de reacción a), b) o c) involucrando halógeno¹ o halógeno², respectivamente, o mediante la introducción de un arilo o heteroarilo enlazado a través de N con un compuesto de la fórmula VII, VIII o IX o en el caso de un compuesto de la fórmula IIC con un compuesto de la fórmula VI, con el fin de introducir correspondiente unidad estructural R¹ diferente a hidrógeno, en una sustitución aromática nucleofílica que involucra halógeno¹, halógeno² o halógeno³, respectivamente, en cada caso preferiblemente bajo la reacción descrita como preferida para las variantes de reacción e), f), g) o d) mencionadas anteriormente, respectivamente; lo cual puede tener lugar en una manera secuencial con la regioselectividad controlada por la reactividad del halógeno respectivo de acuerdo con las condiciones de reacción usadas. La naturaleza de halógeno¹, halógeno² y halógeno³ se escoge de tal manera que permita un cierto nivel de selectividad para la reacción dada que se va a llevar a cabo con las condiciones escogidas, preferiblemente como se describió para la síntesis de un compuesto de la fórmula IIA, IIB o IID. Dos reacciones de Suzuki secuenciales (así como reacciones de aminación nucleofílicas) pueden llevarse a cabo independientemente en un único recipiente sin aislamiento del primer producto de reacción.

40 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula IIA o IIB, donde R¹ es hidrógeno y R³ y R⁵ tienen los significados tal como se dan bajo la fórmula I, puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula XI,

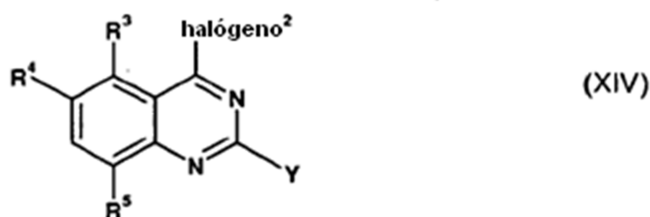


(el cual también es un compuesto de la fórmula IIC donde R¹ es hidrógeno, el cual puede ser obtenido así como se ilustra más adelante para el compuesto de fórmula XI) donde R⁵ es como se definió para un compuesto de la fórmula I y halógeno¹ y halógeno² son como se definió para un compuesto de la fórmula X, haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula III o IV, respectivamente, en una reacción de acoplamiento cruzado (preferiblemente Suzuki) y que involucra halógeno¹ y halógeno², como se describe más arriba bajo las variantes de proceso a) o b), respectivamente, o con un compuesto de la fórmula VII u VIII bajo condiciones de sustitución, preferiblemente condiciones como se describen bajo las variantes de proceso e) y f) mencionadas anteriormente.

Un compuesto de la fórmula X u XI, donde R³ y R⁵ tienen los significados como se dan bajo la fórmula I, se prepara por intercambio hidroxilo a halógeno con un reactivo de halogenación adecuado, tal como fosforocloruro, en la ausencia o presencia de una base nitrogenada terciaria, por ejemplo dietilanilina, a temperaturas preferidas entre 100°C y 140°C a partir del precursor carbonilo tautomérico de la fórmula XII o XIII, respectivamente:



Alternativamente, la introducción del sustituyente R⁴ por reacción de acoplamiento cruzado (preferiblemente Suzuki) con un compuesto de la fórmula III mencionado más arriba (preferiblemente bajo condiciones de reacción como se describe bajo las variantes de proceso a) anteriormente) o sustitución nucleofílica con un compuesto de la fórmula VII mencionado anteriormente (preferiblemente bajo condiciones de reacción tal como se describieron para la variante de proceso e) mencionado anteriormente) se lleva a cabo sobre un intermediario de la fórmula XII o XIII, seguida por activación del intermediario carbonilo al intermediario halo, respectivamente de fórmula XIV,

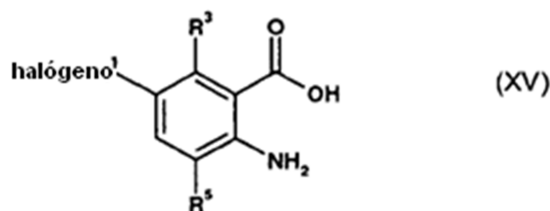


donde R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados tal como se dieron bajo la fórmula I y Y es halógeno o H.

Este, si Y es hidrógeno, es también un intermediario de la fórmula IIB donde R¹ es hidrógeno.

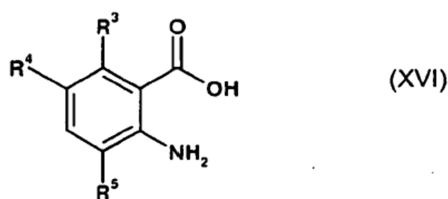
- 5 A partir del compuesto de la fórmula XIV, si Y es halógeno, un material de partida de la fórmula IID donde halógeno³ es halo es obtenible por acoplamiento cruzado (preferiblemente bajo condiciones de Suzuki como se describió anteriormente para la variante del proceso b) con un compuesto de la fórmula IV mencionado anteriormente o por sustitución nucleofílica con un compuesto de la fórmula VIII (preferiblemente bajo condiciones de proceso tales como las que se describieron para la variante de proceso f) anteriormente) es accesible. El correspondiente trifluorometanosulfonyl halógeno³ puede obtenerse a partir de este compuesto por sustitución nucleofílica o por otros métodos.

Los intermediarios bicíclicos de las fórmulas XII y XIII puede obtenerse a partir del derivado tipo antranílico de la fórmula XV,



- 10 donde R³ y R⁵ tienen los significados tal como se dan bajo la fórmula I, utilizando urea pura (esto es, una fusión en urea) a una temperatura entre 130°C y 160°C o formamida pura a una temperatura preferida entre 130°C y 180°C.

Un intermediario antranílico de la fórmula XVI,



- 15 puede ser convertido de la misma forma en un compuesto de la fórmula XIV, y el sustituyente R⁴ es introducido antes de la formación del biciclo utilizando una reacción de acoplamiento cruzado con un compuesto de la fórmula III dado anteriormente (especialmente bajo condiciones de reacción de Suzuki como para la variante de proceso a) descrita anteriormente) o sustitución nucleofílica con un compuesto de la fórmula VII dado más arriba, especialmente bajo condiciones de reacción tal como se describieron anteriormente para la variante de proceso e).
- 20 Un compuesto de la fórmula IIC donde R¹ es amino, N-mono-C₁-C₁₀ (preferiblemente C₁-C₄)-alquilamino o N-mono-C₃-C₁₀ (preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilamino tal como se define para un compuesto de la fórmula I puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula X dado anteriormente por reemplazo nucleofílico con un compuesto de la fórmula VI donde R^{1*} es como se definió bajo la variante de proceso d) y preferiblemente las condiciones de reacción descritas para el mismo.
- 25 Los compuestos de la fórmula IIA* pueden prepararse a partir de compuestos correspondientes de la fórmula IIA reemplazando halógeno¹¹ con el grupo éster borónico o borónico bajo condiciones conocidas en la técnica.

Todos los materiales de partida restantes tales como materiales de partida de la fórmula XII y III* son conocidos, pueden prepararse de acuerdo con procesos conocidos, o son comercialmente obtenibles; en particular pueden prepararse utilizando procesos como los descritos o en analogía con los descritos en los Ejemplos.

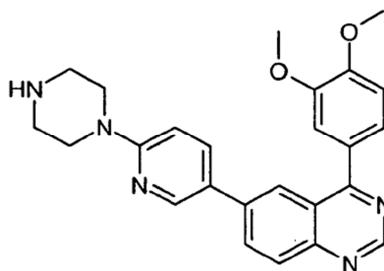
- 30 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C). A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (RT).

- 35 Las relaciones de solventes (por ejemplo en eluyentes o mezclas de solventes) se dan en volumen por volumen (v/v). El gradiente de HPLC lineal entre A = H₂O/TFA 1000:1 y B = acetonitrilo/TFA 1000:1 Grad 1: 2-100% Bin 4.5 min y 1 min a 100% B; columna: Cromolith Performance 100 mm x 4.5 mm (Merck, Darmstadt, Alemania); velocidad flujo 2 ml/min. Detección a 215 nM.

Se utilizan las siguientes abreviaturas adicionales:

- Ac acetilo
- Brine (a rt) solución saturada de cloruro de sodio
- Celite Celite®, auxiliar de filtración basado en tierra de diatomeas (Celite Corp., Lompoc, EEUU)
- 5 DMA N,N-dimetiacetamida
- DMAP 4-dimetilaminopiridina
- ES-MS Espectrometría de Masas con Electroaspersión
- Et etilo
- HPLC Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
- 10 Isolute Isolute® (Biotage AB, Uppsala, Suecia)
- JACS Journal of the American Chemical Society
- LC-MS Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas
- Me metilo
- Min minuto (s)
- 15 NMP 1-metil-2-pirrolidona
- NMR Resonancia Magnética Nuclear
- Phe fenilo
- PrOH n-propanol
- RP-MPLC Cromatografía Líquida en Fase Reversa a Presión Media
- 20 TFA ácido trifluoroacético
- SPhos 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
- THF tetrahidrofurano
- TPTU O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil) -N,N,N',N'-tetrametiluroniotetrafluoroborato
- Tret tiempo de retención
- 25 **Ejemplo 1**
- 4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina

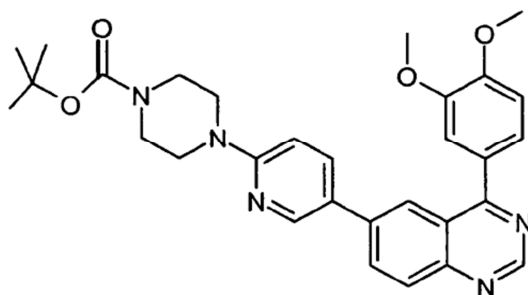


- 5 113 mg (0.214 mmol) de tetraacetato de butil éster del ácido 4-{5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 1a) y 2 ml de TFA-H₂O (19:1) se agitan durante 20 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa (H₂O/CH₃CN y 0.1% de TFA). Las fracciones puras se basifican con NaHCO₃, se concentran y se extraen con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan para proveer el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 428 (M+H)⁺; HPLC analítica: t_{ret.} = 52 min (Grad 1).

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

Ejemplo 1a

- 10 Tert-butil éster del ácido 4-{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin-2-il}-piperazina-1-carboxílico (el cual también es un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención)

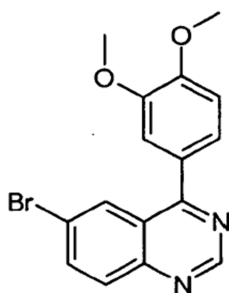


- 15 A 105 mg (0.41 mmol) de 6-bromo-4-cloro- quinazolina (Ejemplo 1c), se agregan 18 mg (0.025 mmol) de bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro (Fluka, Buchs, Suiza) y 75 mg (0.41mmol) de ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (Frontier Scientific, Logan, Estados Unidos; B1) en 4 ml de DMF bajo argón, más 1 ml de una solución acuosa de K₂CO₃. La mezcla se agita durante 20 minutos a 105°C (baño de aceite). La LC-MS confirma la formación del intermediario deseado 6-bromo 4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 1b). Luego se agregan 192 mg (0.492) de tert-butil éster del ácido 4-{5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin- 2-il}-piperazina-1-carboxílico (CB Research & Development, New Castle, EEUU; B2), 18 mg (0.025 mmol) de bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro y 1 ml de una solución acuosa de 1 M de K₂CO₃. La mezcla de reacción se agita durante 1.5 horas a 105°C bajo argón. Después de este tiempo, la mezcla se detiene con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrae con EtOAc (2x). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂-MeOH 1:0 a 24:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 528 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret.} = 3.25 min (Grad 1).

25 Ejemplo 1b

6-Bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina

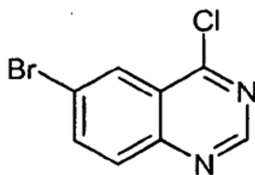
El compuesto intermediario en el Ejemplo 1a también puede ser sintetizado en un lote separado y luego sometido a la segunda reacción (la Suzuki) en la síntesis en un recipiente del Ejemplo 1a).



5 A 251 mg (1.03 mmol) de 6-bromo-4-cloro-quinazolina (Ejemplo 1c), se agregan 44 mg (0.062 mmol) de bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro (Fluka, Buchs, Suiza) y 187 mg (1.03 mmol) del ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (B1) en 10 ml de DMF bajo argón, 2.6 ml de una solución acuosa 1 M de K_2CO_3 . La mezcla se agita durante 20 minutos a 105°C (baño de aceite). Después de este tiempo la mezcla de reacción se detiene con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrae con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y evaporan in vacuo. El residuo es purificado por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 -MeOH 1:0 a 49:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 345, 347 ($M+H^+$), Patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret} = 3.63 min (Grad 1).

10 Ejemplo 1c

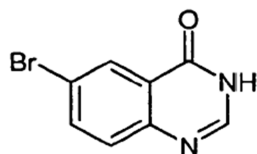
6-Bromo-4-cloro-quinazolina



15 Una mezcla de 0.5 g (2.2 mmol) de 6-bromo-3H-quinazolin-4-ona (Ejemplo 1d), 0.7 ml (4.4 mmol) dietilaniline y 4 ml de $POCl_3$ se agitan durante 3 horas a 125°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se deja caer gota a gota sobre agua con hielo. El precipitado se filtra y se seca in vacuo durante la noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido violeta. Analítica HPLC: t_{ret} = 3.51 min (Grad 1, hidrólisis parcial en condiciones de HPLC); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9.08/s (1 H), 8.46/d (1 H), 8.06/dd (1H), 7.97/d (1H).

Ejemplo 1d

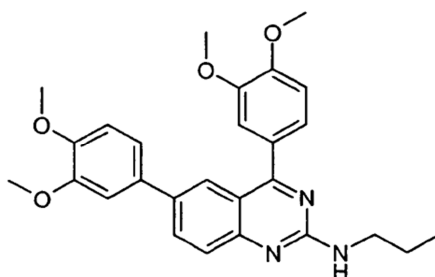
(según F.R. Alexandre et al., Tetrahedron Lett., 2002, 43, p.3911) 6-Bromo-3H-quinazolin-4-ona



20 Se calientan 5 g (23 mmol) de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (Aldrich, Buchs, Suiza) en 12 ml de formamida en un reactor sellado con excitación por microondas durante 1 hora a 170°C. La mezcla de reacción se tritura con metanol caliente y se enfría a 4°C. El sólido se filtra para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 225, 227 ($M + H^+$), Patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret} = 2.53 min (Grad 1).

25 Ejemplo 2

[4,6-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-il]-n-propil-amina

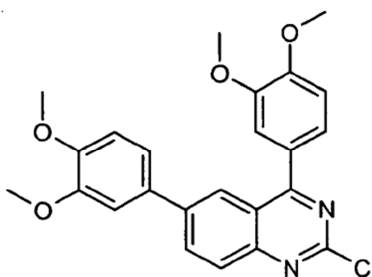


- 5 70 mg (0.16 mmol) de 2-cloro-4,6-bis-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 2a) y 47 mg (0.80 mmol) de n-propilamina (Aldrich, Buchs, Suiza; A1) en 0.4 ml de NMP se calientan en un reactor sellado con excitación por microondas durante 10 minutos a 150°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con 4 ml de agua y el precipitado se filtra sobre Celite. El sólido se lava con agua, y el sólido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora. El producto crudo se purifica por HPLC preparativa (H₂O/CH₂CN y 3% de n-propanol). Las fracciones puras se concentran y extraen con CH₂Cl₂ (2x) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ESMS: 460 (M + H⁺); HPLC analítica: t_{ret}= 3.49 min (Grad 1).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

10 Ejemplo 2a

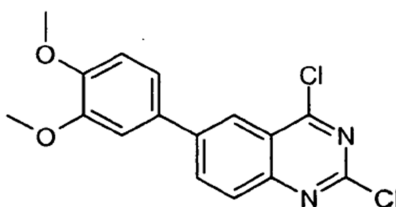
2-Cloro-4,6-bis(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina



El compuesto del título se obtiene de forma similar como en el Ejemplo 1b partiendo de 2,4-dicloro-6-(3,4-dimetoxifenil) - quinazolina (Ejemplo 2b); ES-MS: 437 (M + H⁺, Patrón de Cl; HPLC analítica: t_{ret}= 3.99 min (Grad 1).

15 Ejemplo 2b

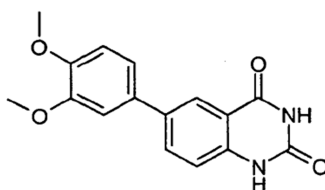
2,4-Dicloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina



- 20 1.81 g (6.1 mmol) de 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -1H- quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 2c) en 20 ml de POCl₃ se agita durante 6.5 horas a 125°C. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y luego se trata con solución saturada acuosa helada NaHCO₃. El precipitado se filtra. El sólido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con agua helada, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El sólido se tritura en CH₂Cl₂ y se filtra (2x). Los filtrados combinados se evaporan hasta sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 335 (M + H)⁺, 2Patrón de Cl; HPLC analítica: t_{ret}= 4.03 min (Grad 1).

Ejemplo 2c

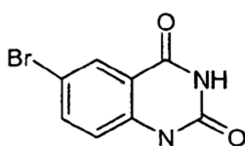
- 25 6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -(1H, 3H)- quinazolina-2,4-diona



El compuesto del título se obtiene en forma similar como en el Ejemplo 1b partiendo de 6-bromo-(1H, 3H)-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 2d); ES-MS: 299 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 2.73 min (Grad 1).

Ejemplo 2d

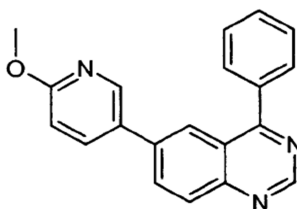
- 5 (según H. Liu et al., JACS 2004, 126, p.1108) 6-Bromo- (1H,3H)- quinazolina-2,4-diona



- 10 Se calientan 5 g (22.4 mmol) de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (Aldrich, Buchs, Suiza) y 13.5 g (224 mmol) de urea (Fluka, Buchs, Suiza) durante 16 horas a 150°C. La temperatura se baja a 100°C y se agrega un volumen equivalente de agua. La mezcla se agita durante 5 minutos y el precipitado resultante es filtrado. El sólido se tritura en ácido acético glacial, se filtra y se seca in vacuo para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 241 (M + H)⁺, Patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 2.48 min (Grad 1).

Ejemplo 3

- 6-(6-Metoxi-piridin- 3-il) -4-fenil- quinazolina

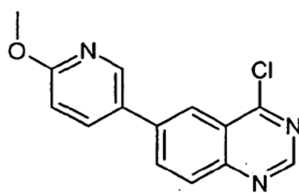


- 15 Una mezcla de 54 mg (0.20 mmol) de 4-cloro-6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina (Ejemplo 3a), 36 mg (0.30 mmol) de ácido fenilborónico (Fluka, Buchs, Suiza, B3), 4.6 mg (0.008 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (Across, Basel, Suiza), 6.5 mg (0.016 mmol) SPhos (sintetizado siguiendo a T.E. Barder et al., JACS 2005, 127, p.4685) y 126 mg (0.595 mmol) K₃PO₄ en 2 ml de THF b bajo argón en un reactor sellado se calienta con excitación por microondas a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se congela con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (hexano-EtOAc 7:3 a 2:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 314 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 3.74 min (Grad 1).
- 20

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Ejemplo 3a

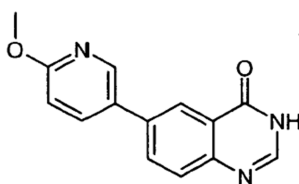
- 25 4-Cloro-6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina



El compuesto del título se obtiene de manera similar a la del Ejemplo 2b partiendo de 6-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-quinazolin-4-ona (Ejemplo 3b); ES-MS: 272 (M + H)⁺, Patrón de Cl; HPLC analítica: t_{ret}= 3.51 min (Grad 1).

Ejemplo 3b

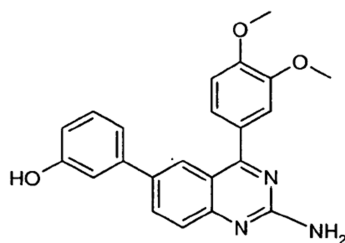
- 5 6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-3H-quinazolin-4-ona



El compuesto del título se obtiene de manera similar a la del Ejemplo 1b partiendo de ácido 6-bromo-3H-quinazolin-4-ona (Ejemplo 1d) y 2-metoxi-5-piridilborónico (Frontier Scientific, Logan, USA; B4); ES-MS: 254 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 2.50 min (Grad 1).

10 Ejemplo 4

- 3-[2-Amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-quinazolin-6-il]fenol

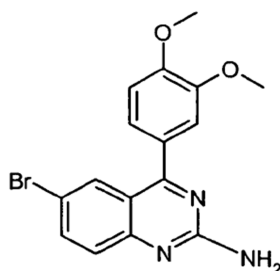


- 15 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la del Ejemplo 1b partiendo de ácido 6-bromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-quinazolin-2-ilamina (Ejemplo 4a) y 3-hidroxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza; B5); ES-MS: 374 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 2.88 min (Grad 1).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

Ejemplo 4a

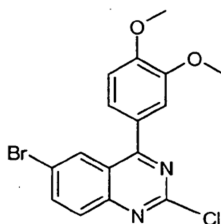
- 6-Bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-quinazolin-2-ilamina



- 5 Dos bloques de 1.8 g (4.74 mmol) de 6-bromo-2-cloro-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 4b) y 20 ml (40 mmol) de amoníaco 2 M en EtOH (Aldrich, Buchs, Suiza; A2) se calientan con excitación por microondas en un reactor sellado durante 1 hora a 170°C. Los dos lotes se combinan y se evaporan hasta sequedad. El residuo es purificado por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂-MeOH 1:0 a 97:3) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 360, 362 (M + H)⁺, Patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}=2.92 min (Grad 1).

Ejemplo 4b

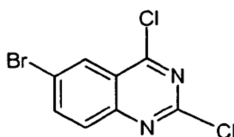
6-Bromo-2-cloro-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina



- 10 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la del Ejemplo 1b partiendo de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (Ejemplo 4c); ES-MS: 374 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 2.88 min (Grad 1).

Ejemplo 4c

6-Bromo-2,4-dicloro- quinazolina



- 15 El compuesto del título se obtiene de manera similar a la del Ejemplo 1c partiendo de 6-bromo-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 2d); HPLC analítica: t_{ret}= 3.87 min (Grad 1).

Ácidos borónicos adicionales comercialmente disponibles;

- B6 Ácido 4-hidroxifenilborónico (Lancaster, Morecambe, RU);
- B7 Ácido 3-metoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);
- B8 Ácido 2-clorofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);
- 20 B9 Ácido 4-metoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);
- B10 Ácido 2-thienilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);
- B11 Ácido 4-((1H-pirazol-1-il)fenil)borónico (Anichem LLC, Monmouth Junction, EEUU);
- B12 Ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);
- B13 Ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);
- 25 B14 Ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenilborónico (Cuschem, Yonkers, EEUU);
- B15 Ácido 3,4-metilenedioxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);
- B16 Ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (Maybridge, Tintagel, RU);
- B17 Ácido 3-cloro-4-propoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza);

- B18 Ácido 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Aldrich, Buchs, Suiza);
- B19 Ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (Frontier Scientific, Logan, EEUU).
- B20 Ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin- 2-ilamina (Aldrich, Buchs, Suiza)
- 5 B21 Ácido N,N-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -bencenosulfonamida (Frontier Scientific, Logan, EEUU)
- B22 Ácido 2-metoxi-4-piridilborónico (Combi-blocks, San Diego, EEUU)
- B23 Ácido 3-etoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B24 Ácido 3-clorofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B25 Ácido 2-benciloxi-1-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno (ABCR, Karlsruhe, Alemania)
- 10 B26 Ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B27 Ácido 3-quinolin borónico (Aros, Basel, Suiza)
- B28 Ácido 5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B29 Ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -bencenosulfonamida (Frontier Scientific, Logan, EEUU)
- B30 Ácido 2-benciloxi-1-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benceno (ABCR, Karlsruhe, Alemania)
- 15 B31 Ácido 3-aminocarbonilfenilborónico (ABCR, Karlsruhe, Alemania)
- B32 Ácido 4-clorofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B33 Ácido 4-trifluorometilfenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B34 Ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B35 Ácido 3-tiofeneborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- 20 B36 Ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Alfa, Karlsruhe, Alemania)
- B37 Ácido furane-3-borónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B38 Ácido 4-cianofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B39 Ácido 3-formilfenilborónico (Fluka, Buchs, Suiza)
- B40 Ácido 4-bifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- 25 B41 Ácido 2-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina (Frontier Scientific, Logan, EEUU)
- B42 Ácido 4-bromofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B43 Ácido 4-aminometilfenilborónico clorhidrato (Frontier Scientific, Logan, EEUU)
- B44 Ácido 4-hidroximetilfenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B45 Ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- 30 B46 Ácido 4-fluorofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)
- B47 Ácido 3-fluorofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)

B48 Ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)

B49 Ácido 4-acetaminofenilborónico (Aldrich, Buchs, Suiza)

B50 3-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (Frontier Scientific, Logan, EEUU)

B51 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborola n-2-il)piridin- 2-il]piridin- 2-il]morfolina (Aldrich, Buchs, Suiza)

5 B52 Ácido 2-dimetilamino-piridin- 5-il-borónico (Anichem, Monmouth Junction, EEUU)

Ácidos borónicos sintetizados

Los siguientes ácidos borónicos se sintetizan de acuerdo con procesos de eterificación estándar utilizando reactivos de disponibles comercialmente:

B53 1-etoxi-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]benceno usando yodoetano (Fluka, Buchs, Suiza)

10 B54 2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano usando 2-bromoetilo metilo ether (Fluka, Buchs, Suiza)

B55 ácido [4-(3-tert-butoxicarbonilamino-propoxi) -3-metoxi-fenil]-borónico usando tert-butilo N-(3-bromopropil)carbamato (Fluka, Buchs, Suiza)

15 B56 ácido [4-(2-tert-butoxicarbonilamino-etoxi) -3-metoxi-fenil]-borónico usando tert-butilo N-(2-bromoetil)carbamato (Fluka, Buchs, Suiza)

Se prepara el siguiente ácido borónico como sigue:

20 B57 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -3-trifluorometil-piridin- 2-ilamina 8.04 g (31.7 mmol) of 5-Bromo-3-trifluorometil-piridin- 2-ilamina (B57a), 10.5 g (41.2 mmol) of 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (Aldrich, Buchs, Suiza), 9.62 g (95.1 mmol) de KOAc en 100 ml de dioxano se desgasifican con argón durante 15 minutos. Se agregan 776 mg (0,951 mmol) de (difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II)diclorometano y la mezcla se desgasifica durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se calienta a 115°C durante 8 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra y se evapora el solvente. El residuo se purifica por filtración simple sobre sílica gel (sistema solvente: t-butil-metilo ether-EtOAc-NEt₃ = 50:50:0.1) para producir el compuesto de título en forma de un sólido casi incoloro. ES-MS 289 (M+H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 1.68 min (Grad 1).

25 El material de partida 5-Bromo-3-trifluorometil-piridin- 2-ilamina (B57a) se prepara como sigue:

30 A una solución de 5.37 g (32.8 mmol) of 3-trifluorometil-piridin- 2-ilamina (Fluorochem, Derbyshire, RU) en 100 ml de CH₃CN seco, se agregan 6.45 g de N-bromosuccinimida en 4 porciones iguales durante un período de 1 hora a 0-5°C bajo argón. El baño de enfriamiento se retira y se continúa la agitación durante 3 horas. El solvente se evapora bajo vacío, el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El compuesto del título es un aceite amarillo rojizo que se utiliza después del secado en la oscuridad durante 5 horas a temperatura ambiente y bajo alto vacío en la siguiente etapa sin purificación adicional. ES-MS: 241 (M-H)-.

B58 2-(3,4-dietoxi-fenil) -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

35 El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la descrita en B57 partiendo de 3,4-dietoxibromobenceno B58a: ES-MS: 293 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 3.94 min (Grad 1). El material de partida 3,4-dietoxibromobenceno (B58a) se prepara como sigue:

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con procedimientos de eterificación estándar usando yodoetano disponible comercialmente (Fluka, Buchs, Suiza) y 4-bromocatechol (ABCR, Karlsruhe, Alemania): HPLC analítica: t_{ret}= 3.79 min (Grad 1).

40 B59 2-(3-trifluorometoxi-4-metoxi-fenil) -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la de B58 partiendo de 4-bromo-2(trifluorometoxi)fenol (Manchester, Runcorn, RU) y yodometano (Fluka, Buchs, Suiza): HPLC analítica: t_{ret}= 4.25 min (Grad 1).

B60 ácido 2-isobutilamino-piridin- 5-ilborónico

El compuesto del título se sintetiza de manera similar a B57 partiendo de 5-bromo-2-isobutilamino-piridina (B60a), siendo hidrolizado el éster de pinacol borónico durante la purificación: ES-MS: 195 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 2.08 min (Grad 1).

- 5 El material de partida 5-bromo-2-isobutilamino-piridina (B60a) se prepara como sigue: 600 mg (3.12 mmol) de 5-bromo-2-cloropiridina (Aldrich, Buchs, Suiza) en 3.13 ml (31.2 mmol) de isobutilamina (Fluka, Buchs, Suiza) se calienta en un horno microondas durante 2 horas a 170°C. La mezcla de reacción se detiene con 50 ml de agua y se extrae con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (5x), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ES-MS: 229, 231 (M + H)⁺, Patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 2.31 min (Grad 1).

B61 N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin- 2-il-amin

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la de B57 partiendo de 5-bromo-2-metilaminopiridina (B61a): ES-MS: 235 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 1.46 min (Grad 1). El material de partida 5-bromo-2-metilaminopiridina (B61a) se prepara como sigue:

- 15 El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la de B60a partiendo de A4: ES-MS: 187, 189 (M + H)⁺, Patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 1.74 min (Grad 1).

B62 N-(2-hidroxiethyl) -5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin- 2-ilamina El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la de B57 partiendo de 2-(5-bromopiridin- 2-ilamino)-etanol (B62a): ES-MS: 265 (M + H)⁺.

- 20 El material de partida 2-(5-bromo-piridin- 2-ilamino)-etanol (B62a) se prepara como sigue: El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la de B60a partiendo de A11: ES-MS: 217, 219 (M + H)⁺, Patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 1.66 min (Grad 1).

Aminas disponibles comercialmente:

A3 ciclopropilamina (Fluka, Buchs, Suiza);

- 25 A4 metilamina (8 M in EtOH (Fluka, Buchs, Suiza));

A5 morfolina (Fluka, Buchs, Suiza);

A6 N-metilpiperazina (Fluka, Buchs, Suiza);

A7 dimetilamina 2 M in THF (Aldrich, Buchs, Suiza).

A8 N-(2-metoxietil)metilamina (ABCR, Karlsruhe, Alemania)

- 30 A9 N,N-dimetiletilediamina (Fluka, Buchs, Suiza)

A10 bis(2-metoxietil)amina (Fluka, Buchs, Suiza)

A11 2-hidroxiethylamina (Fluka, Buchs, Suiza)

A12 2-metoxietilamina (Fluka, Buchs, Suiza)

- 35 Los siguientes compuestos (Tabla 1) se preparan de manera similar a como se describe en el Ejemplo 1 haciendo reaccionar la 6-bromo-4-cloro-quinazolina (Ejemplo 1c) con los ácidos borónicos apropiados (Proceso A), o se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 partiendo de 6-bromo-3H-quinazolin-4-ona (Ejemplo 1d) y utilizando los ácidos borónicos apropiados (Proceso B).

ES 2 379 830 T3

Tabla 1

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
5 / A	B1 B17	6-(3-Cloro-4-n-propoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	435	4.54
6 / A	B1 B18	4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenol	389	3.24
7 / A	B1 B16	6-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	401	3.74
8 / A	B1 B15	6-(Benzo[1,3]dioxol-5-il) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	387	3.75
9 / A	B1 B14	Ácido 4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico metil éster	431	3.64
10 / A	B1 B13	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - quinazolina	433	3.58
11 / B	B1 B12	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina	391	3.80
12 / B	B1 B14	Ácido 4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzoico metil éster	431	3.68
13 / B	B1 B17	4-(3-Cloro-4-n-propoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	435	4.46
14 / B	B1 B13	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - quinazolina	433	3.63
15 / B	B1 B16	4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	401	3.68
16 / B	B1 B15	4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	387	3.67
17 / A	B2 B11	6-(6-Piperazin-1-il-piridin- 3-il) -4-(4-pirazol-1-il-fenil) - quinazolina	434	2.66
18 / A	B1 B5	3-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-fenol	359	3.27
19 / A	B1 B6	4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-fenol	359	3,20
20 / A	B1 B19	4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-benzamida	386	3.00
21 / A	B1 B12	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina	391	3.83

ES 2 379 830 T3

(continuación)

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
22 / B	B1 B3	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-fenil-quinazolina	343	3,76
23 / B	B1 B10	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-tiofen-2-il-quinazolina	349	3.74
24/ B	B1 B7	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(3-metoxi-fenil) - quinazolina	373	3.80
25 / B	B1 B9	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-metoxi-fenil) - quinazolina	373	3.71
26 / B	B1 B11	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-pirazol-1-il-fenil) - quinazolina	409	3.80
27 / B	B1 B2	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina	428	2.79
28 / A	B2 B19	4-[6-(6-Piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzamida	411	2.25
29 / A	B4 B11	6-(6-Metoxi-piridin- 3-il) -4-(4-pirazol-1-il-fenil) - quinazolina	380	3.70
30 / A	B4 B19	4-[6-(6-Metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzamida	357	2.95
31 / A	B2 B4	6-(6-Metoxi-piridin- 3-il) -4-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina	399	2.67
32 / B	B1 B1	4,6-Bis(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	403	3.55
33 / B	B1 B19	4-(6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il)-benzamida	386	3.12
34 / B	B1 B4	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina	374	3.64
35 / A	B1 B4	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina	374	3.50
36 / A	B2 B4	4-(6-Metoxi-piridin- 3-il) -6-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina	399	2.47
37 / A	B4 B10	6-(6-Metoxi-piridin- 3-il) -4-tiofen-2-il- quinazolina	320	3.71
38 / A	B4 B8	4-(2-Cloro-fenil) -6-(6-metoxi-piridin-3-il) - quinazolina	348	3.81

ES 2 379 830 T3

(continuación)

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
39 / B	B4 B4	4,6-Bis(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina	345	3.56
40 / B	B4 B9	4-(4-Metoxi-fenil) -6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina	344	3.72
41 / A	B1 B53	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) - quinazolina	417	3.79
42 / A	B1 B54	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenil]-quinazolina	447	3.58
43 / A	B1 B20	5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-6-il]-piridin- 2-ilamina	359	2.59
44 / B	B1 B21	4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-4-il]-N, N-dimetil-bencenosulfonamida	450	3.70
45 / B	B1 B22	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) - quinazolina	417	3.74
46 / B	B1, B23	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenil]-quinazolina	447	3.61
47 / A	B1 B22	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(2-metoxi-piridin- 4-il) - quinazolina	374	3.37
48 / B	B1 B22	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(2-metoxi-piridin- 4-il) - quinazolina	374	3.57
49 / A	B1 B55	Ácido (3-{4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-propil) -carbámico tert-butil éster	546	4.02
50 / B	B1 B55	Ácido (3-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenoxi}-propil) -carbámico tert-butil éster	546	3.99
51 / A	B1 B56	Ácido (2-{4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-etil) -carbámico tert-butil éster	532	3.87
52 / B	B1 B56	Ácido (2-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenoxi}-etil) -carbámico tert-butil éster	532	3.89

ES 2 379 830 T3

(continuación)

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
53 / B	B1 B23	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(3-etoxi-fenil) - quinazolina	387	3.97
54 / B	B1 B24	4-(3-Cloro-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	377	4.07
55 / B	B1 B25	4-(3-Benciloxi-4-metoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	479	4.12
56 / B	B1 B26	Ácido 4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-4-il]-benzoico metil éster	401	3.82
57 / A	B1 B28	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(5-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina	374	2.73
58 / A	B1 B14	Ácido 4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico metil éster	431	3.63
59 / A	B1 B27	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6- quinolin-3-il- quinazolina	394	3.00
60 / A	B19 B28	4-[6-(5-Metoxi-piridin- 3-il) -quinazolin-4-il]-benzamida	357	2.39
61 / A	B19 B57	4-[6-(6-Amino-5-trifluorometil-piridin- 3-il) -quinazolin-4-il]-benzamida	410	2.71
62 / A	B1 B57	5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-6-il]-3-trifluorometil-piridin- 2-ilamina	427	3.13
63 / A	B1 B29	3-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-6-il]-bencenosulfonamida	422	3.04
64 / A	B12 B15	4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina	375	3.91
65 / B	B1 B30	4-(3-Benciloxi-4-metoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	479	4.10
66 / A	B1 B31	3-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinazolin-6-il]-benzamida	386	3.01
67 / B	B1 B32	4-(4-Cloro-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	377	4.05
68 / B	B1 B33	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-trifluorometil-fenil) - quinazolina	411	4.10

(continuación)

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
69 / A	B1 B34	6-(3-Cloro-4-metoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	407	3.96
70 / B	B1 B35	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-tiofen-3-il-quinazolina	349	3.63
71 / A	B1 B36	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin- 5-il) -quinazolina	383	2.95
72 / A	B19 B36	4-[6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin- 5-il) -quinazolin-4-il]-benzamida	366	2.59
73 / A	B19 B20	4-[6-(6-Amino-piridin- 3-il) -quinazolin-4-il]-benzamida	342	2.30
74 / A	B1 B30	6-(3-Benciloxi-4-metoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	479	4.16
75 / B	B12 B32	4-(4-Cloro-fenil) -6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina	365	4.31
76 / A	B19 B22	4-[6-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil) -quinazolin-4-il]-benzamida	400	3.30
77 / A	B19 B62	4-[6-(3,4-Dietoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzamida	414	3.47
78 / A	B1 B37	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-furan-3-il-quinazolina	333	3.47
79 / A	B1 B38	4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzocitrilo	368	3.65
80 / A	B20 B38	4-[6-(6-Amino-piridin- 3-il) -quinazolin-4-il]-benzocitrilo	324	2.62
81 / A	B1 B39	4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-benzaldehído	371	3.56
82 / B	B1 B40	4-Bifenil-4-il-6-(3,4-dimetoxi-fenil) -quinazolina	419	4.36
83 / B	B1 B58	4-(3,4-Dietoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	431	3.84
84 / B	B1 B59	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil) - quinazolina	457	4.08

ES 2 379 830 T3

(continuación)

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
85 / A	B1 B59	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil) - quinazolina	457	4.08
86 / A	B1 B41	5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-carbonitrilo	369	3.37
87 / B	B1 B42	4-(4-Bromo-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	421 423	4.10
88 / A	B1 B58	6-(3,4-Dietoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	431	3.93
89 / B	B1 B45	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-trifluorometoxi-fenil) - quinazolina	427	4.15
90 / B	B1 B46	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-fluoro-fenil) - quinazolina	361	3.79
91 / B	B1 B47	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(3-fluoro-fenil) - quinazolina	361	3.80
92 / B	B1 B48	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4-metanosulfonil-fenil) - quinazolina	421	3.37
93 / B	B1 B49	N-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-acetamida	400	3.25
94 / A	B1 B50	5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-nicotinonitrilo	369	3.25
95 / A	B1 B60	{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-isobutil-amina	415	3.01
96 / B	B1 B51	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(6-morfolin-4-il-piridin- 3-il) - quinazolina	429	3.02
97 / A	B1 B52	{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-dimetil-amina	387	2.72
98 / A	B1 B61	{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-metil-amina	373	2.64
99 / A	B1 B62	2-{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-ilamino}-etanol	403	2.56
100 / B	B1 B2	4-{5-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-piridin- 2-il}-piperazina-1-carboxílico acid tert-butil éster	528	3.52

Los siguientes compuestos (Tabla 2) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 2 haciendo reacción la 6-bromo-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 2d) con los ácidos borónicos apropiados y amoníaco o una amina primaria (Proceso C), o se preparan de forma similar a la descrita en el Ejemplo 4 partiendo de 6-bromo-2,4-dicloro-quinazolina (Ejemplo 4c) y utilizando los ácidos borónicos apropiados y amoníaco o una amina primaria (Proceso D):

5

Tabla 2

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos/ Aminas	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
101 / C	B1, B1 A3	[4,6-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-il]-ciclopropil-amina	458	3.31
102 / C	B1, B19 A2	4-[2-Amino-6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazol-in-4-il]-benzamida	401	2.66
103 / D	B1, B12	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina	406	3.25
104 / D	B1, B14 A2	Ácido 4-[2-Amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinaz-olin-6-il]-2-metoxi-benzoico metil éster	446	3.11
105 / D	B1, B13 A2	4-(3,4-Dimetoxifenil) -6-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina	448	3.10
106 / D	B1, B17 A2	6-(3-Cloro-4-n-propoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxifenil) - quinazolin-2-ilamina	450	3.80
107 / D	B1, B6 A2	4-[2-Amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazol-in-6-il]-fenol	374	2.81
108 / D	B1, B16 A2	6-(2,3-Dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-il) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina	416	3.20
109 / C	B1, B15 A2	4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina	402	3.15
110 / C	B1, B13 A2	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina	448	3.11

(continuación)

Ejemplo/proceso	Ácidos borónicos/ Aminas	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
111 / D	B1, B4 A2	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-2-ilamina	389	3.03
112 / C	B1, B1 A2	4,6-Bis(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-il-amina	418	3.08
113 / C	B4, B4 A2	4,6-Bis(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-2-il-amina	360	2.90
114 / D	B1, B4 A2	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-2-ilamina	389	2.97
115 / C	B1, B1 A4	N-[4,6-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-il]-N-metil-amina	432	3.19
116 / D	B1, B16 A2	4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina	416	3.19
117 / D	B1, B20 A2	6-(6-Amino-piridin- 3-il) -4-(3,4-dimetoxifenil) - quinazolin-2-ilamina	374	2.27
118 / D	B1, B27 A2	4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-quinolin-3-il- quinazolin-2-ilamina	409	2.63

Ejemplo 119

Ácido 4[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzoico

- 5 107 mg (0,248 mmol) de metil éster del ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il] -2-metoxi-benzoico (Ejemplo 12) en 2 ml de dioxano se tratan con 0.50 ml de LiOH acuoso 1 M. La mezcla de reacción se agita durante 2.5 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se agregan 0.50 ml de HCl 1 M acuoso y el precipitado se filtra. El sólido se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con agua (2x), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ESMS: 417 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.30 min (Grad 1).

10 Ejemplo 120

N-metilamida del ácido 4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzoico

- 15 60 mg (0.143 mmol) de ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzoico (Ejemplo 57), 62 µl (0.357 mmol) de diisopropiletilamina (Fluka, Buchs, Suiza) y 42 mg (0.143 mmol) de TPTU (Fluka, Buchs, Suiza) en 1.5 ml de DMA se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agrega a una solución de 18 µl (0.143 mmol) de A4 y 4.5 mg (0.036 mmol) de DMAP en 1.5 ml de DMA. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan hasta sequedad. El residuo se adsorbe sobre el sorbente Isolute HM-N y se purifica por RP-MPLC (H₂O/CH₃CN y 3%

ES 2 379 830 T3

PrOH), las fracciones puras se concentran y el producto precipita para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 430 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.40 min (Grad 1)

Los siguientes compuestos (Tabla 3) se preparan de manera similar a como se describe en el Ejemplo 120 con la amina dada:

5

Tabla 3

Ejemplo	Amina	Nombre del compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
121	A2	4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzamida	416	3.28
122	A7	4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-N, N-dimetil-amida	444	3.45
123	A6	{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenil)-(4-metil- piperazin-1-il) -metanona	499	2.98
124	A5	{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona	486	3.40

Los siguientes compuestos (Tabla 4) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 120 comenzando con la amina dada y ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzoico, el producto colateral de la hidrólisis de la síntesis del Ejemplo 56 (ES-MS: 387 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.33 min (Grad 1)):

10

Tabla 4

Ejemplo	Amina	Nombre del Compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
125	A7	4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-N,N-dimetil-benzamida	414	3.40
126	A4	4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-N-metil-benzamida	400	3.22
127	A6	{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil)-(4-metil- piperazin-1-il) -metanona	469	2.92
128	A5	{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil)-morfolin-4-il-metanona	456	3.36

Los siguientes compuestos (Tabla 5) se preparan por acoplamiento de Susuki de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 o en el Ejemplo 1b partiendo de 4-(4-cloro-fenil) -6-(3,4-dimetoxifenil) - quinazolina (Ejemplo 67) o 4-(4-bromofenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 87) y el ácido borónico apropiado:

15

Tabla 5

Ejemplo	Ácido borónico	Nombre del Compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
129	B43	C-{4'-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-il}-metilamina	448	3.23

(continuación)

Ejemplo	Ácido borónico	Nombre del Compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
130	B9	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4'-metoxi-bifenil-4-il) - quinazolina	449	4.33
131	B44	{4'-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-il}-metanol	449	3.76
132	B6	4'-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-ol	435	3.76
133	B1	4-(3',4'-Dimetoxi-bifenil-4-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina	479	4.11
134	B13	6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(3',4',5'-trimetoxi-bifenil-4-il) - quinazolina	509	4.11
135	B19	Amida del ácido 4'-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-carboxílico	462	3.59

Ejemplo 136

6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(4'-metoximetil-bifenil-4-il) - quinazolina

- 5 El compuesto del título se obtiene la eterificación estándar {4'-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-il}-metanol (Ejemplo 136) usando yodometano (Fluka, Buchs, Suiza): ES-MS: 463 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 4.29 min (Grad 1).

Ejemplo 137

3-{4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-propilamina

- 10 El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de (3-{4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-propil) -carbámico tert-butil éster (Ejemplo 49): ES-MS: 446 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.93 min (Grad 1).

Ejemplo 138

2-{4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-etilamina

- 15 El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de (2-{4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-etil) -carbámico tert-butil éster (Ejemplo 51): ES-MS: 432 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.81 min (Grad 1).

Ejemplo 139

3-{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-propilamina

- 20 El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de 6-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 74): ES-MS: 446 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.89 min (Grad 1).

Ejemplo 140

2-{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-etilamina

El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de 6-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 74) y usando tert-butilo N-(2-bromoetil)carbamato (Fluka, Buchs, Suiza): ES-MS: 432 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.81 min (Grad 1).

Ejemplo 141

5 4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) - quinazolina

El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 partiendo de 6-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 74) y usando yodoetano (Fluka, Buchs, Suiza): ES-MS: 417 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.74 min (Grad 1).

Ejemplo 142

10 4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzamida

El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 120 usando amoniaco (A2) y partiendo de ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico (Ejemplo 151a): ES-MS: 415 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.15 min (Grad 1).

El material de partida se prepara como sigue:

15 **Ejemplo 142a**

Ácido 4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico

El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 119 partiendo de ácido 4-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico metil éster (Ejemplo 58): ES-MS: 417 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.22 min (Grad 1).

20 **Ejemplo 143**

Amida del ácido 5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-carboxílico

25 Una mezcla de 80 mg (0.204 mmol) de 5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-carbonitrilo (Ejemplo 86) en 2 ml de dioxano y 0.51 ml (0.51 mmol) de LiOH acuoso 1 M se agitan durante 100 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se detiene con 0.51 ml (0.51 mmol) de HCl acuoso 1 M, se diluye y extrae con EtOAc y CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora in vacuo. El residuo es purificado por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 0% a 4%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. ES-MS: 387 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.99 min (Grad 1).

Ejemplo 144

C-{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-metilamina

30 Una mezcla de 95 mg (0.204 mmol) de 5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-carbonitrilo (Ejemplo 86) en 5 ml de MeOH, 0.25 ml de amoniaco acuoso concentrado y una punta de espátula de níquel Raney se agitan durante 45 horas a temperatura ambiente bajo 1 bar de hidrógeno. El catalizador se filtra y se lava con MeOH. El filtrado se evapora in vacuo. El residuo se purifica por RP-HPLC preparativa (H₂O/CH₃CN y 0.1% de TFA), las fracciones puras se basifican con NaHCO₃, se concentran y extraen con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan para proveer el compuesto del título de forma de un sólido color naranja. ES-MS: 373 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.53 min (Grad 1).

Ejemplo 145

6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-[6-(4-metanosulfonil- piperazin-1-il) -piridin- 3-il]-quiriazolina

40 Una mezcla de 45 mg (0.1 mmol) de 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina (Ejemplo 145a) en 1.5 ml de piridina y 17.4 mg (0.15 mmol) de cloruro de metanosulfonilo (Fluka, Buchs, Suiza) se agita durante 70 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora in vacuo. El residuo

se adsorbe sobre sílica gel y se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 0% a 3%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 506 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.13 min (Grad 1).

El material de partida se prepara como sigue:

Ejemplo 145a

- 5 6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina

[0225] El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la de in Ejemplo 1 partiendo de ácido 4-{5-[6-(3,4-dimetoxifenil) - quinazolin-4-il]-piridin- 2-il]-piperazina-1-carboxílico tert-butil éster (Ejemplo 100): . ES-MS: 428 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.79 min (Grad 1).

Ejemplo 146

- 10 1-(4-{5-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-piridin- 2-il]-piperazin-1-il) -etanona

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la de in Ejemplo 145 partiendo de 6-(3,4-dimetoxi-fenil) - 4-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina (Ejemplo 145a) y acetilo cloruro (Fluka, Buchs, Suiza): ES-MS: 470 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 2.98 min (Grad 1).

Ejemplo 147

- 15 1-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona

Bajo argón, una mezcla de 75 mg (0.174 mmol) de 4-(4-bromo-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) quinazolina (Ejemplo 87), 1 mg (0.0009 mmol) bis(dibencilidenacetona) paladio (II) (Fluka, Buchs, Suiza), 1.6 mg (0.0027 mmol) de Xantphos (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina], Aldrich, Buchs, Suiza) 81 mg (0.244 mmol) de carbonato de cesio y 17.8 mg (0.209 mmol) de 2-pirrolidinona (Fluka, Buchs, Suiza) en 0.18 ml de dioxano se agitan durante 22 horas a 100°C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora in vacuo. El residuo se adsorbe sobre sílica gel y se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/fMeOH 0% a 3%) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ES-MS: 426 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.55 min (Grad 1),

Materiales de partida de aminocarbonilo cíclico comercialmente disponibles:

- 25 L1 2-azetidionona (Fluka, Buchs, Suiza)

L2 2-piperidinona (Fluka, Buchs, Suiza)

L3 2-oxazolidinona (Fluka, Buchs, Suiza)

L4 1-metil-2-imidazolidinona (Acros, Basel, Suiza)

- 30 Los siguientes compuestos (Tabla 6) se preparan de manera similar a la descrita en el Ejemplo 147 con el material de partida de aminocarbonilo cíclico dado:

Tabla 6

Ejemplo	Amina	Nombre del Compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
148	L1	1-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-azetidion-2-ona	412	3.52
149	L2	1-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-piperidin- 2-ona	440	3.58

(continuación)

Ejemplo	Amina	Nombre del Compuesto	ES-MS (M+H) ⁺	t _{ret} Grad 1 [min]
150	L3	3-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-oxazolidin-2-ona	428	3.44
151	L4	1-{4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-3-metil-imidazolidin-2-ona	441	3.49

Ejemplo 152

6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-pirazol-1-il- quinazolina

- 5 Una mezcla de 64 mg (0.214 mmol) de 4-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina (Ejemplo 152a) y 73 mg de pirazol (Fluka, Buchs, Suiza) en 2 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detiene con agua y se extrae con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan in vacuo. El residuo se adsorbe sobre el sorbente Isolute (Isolute HM-N) y se purifica por RP-MPLC (H₂O/CH₃CN y 3% PrOH), las fracciones puras se concentran y el producto precipita. El sólido es filtrado,
- 10 disuelto en CH₂Cl₂, secado sobre Na₂SO₄, filtrado y evaporado para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. ES-MS: 333 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.71 min (Grad 1).

El material de partida se prepara como sigue

Ejemplo 152a

4-Cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina

- 15 El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la descrita en Ejemplo 3a usando B1; ES-MS: 301 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.63 min (Grad 1).

Ejemplo 153

6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-[1,2,4]triazol-1-1-ly-quinazolina

- 20 El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la descrita en Ejemplo 152 usando 1,2,4-triazol (Fluka, Buchs, Suiza); ES-MS: 334 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.41 min (Grad 1).

Ejemplo 154

6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -4-pirrol-1-quinazolina

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la descrita en Ejemplo 152 usando pirrol (Fluka, Buchs, Suiza) que se desprotona de antemano con NaH; ES-MS: 332 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.75 min (Grad 1).

Ejemplo 155

4,6-Bis-(3,4-dimetoxi-fenil) -5-fluoro- quinazolina

El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 partiendo de 5-fluoro-3Hquinazolin-4-ona (Ejemplo 155a) y usando ácido borónico B1. ES-MS: 421 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret} = 3.55 min (Grad 1).

Ejemplo 155a

5-Fluoro-3H- quinazolin-4-ona

2.7 g (11.4 mmol) de 2-amino-6-fluorobenzamida (ABCR, Karlsruhe, Alemania) en 50 ml de trietilortoformiato (Fluka, Buchs, Suiza) se calienta durante 46 horas hasta 130°C. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad in

vacuo. El residuo se tritura en hexano/EtOAc y el sólido se filtra y se seca para dar el compuesto del título en forma de un sólido de blancuzco. ES-MS: 243, 245 (M + H)⁺; HPLC analítica: $t_{ret} = 2.49$ min (Grad 1).

Ejemplo 156

4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil) -5-fluoro- quinazolin-4-il]-benzamida

- 5 El compuesto del título se obtiene de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 partiendo de 5-fluoro-3Hquinazolin-4-ona (Ejemplo 155a) y usando ácido borónico B19. ES-MS: 404 (M + H)⁺; HPLC analítica: $t_{ret} = 3.09$ min (Grad 1).

Ejemplo 157

{5-[4-(3,4-Dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-(2-metoxi-etil) -amina

- 10 El compuesto del título se sintetiza mediante acoplamiento de Suzuki de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1b partiendo de 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) - quinazolina (Ejemplo 157a) y utilizando (5-bromo-piridin- 2-il) -(2-metoxi-etil) -amina (ES-MS: 231, 233 (M + H)⁺; HPLC analítica: $t_{ret} = 1.96$ min (Grad 1)) obtenido de manera similar a B60a usando A12: ES-MS: 417 (M + H)⁺; HPLC analítica: $t_{ret} = 2.73$ min (Grad 1).

15 Ejemplo 158

4-(3,4-Dimetoxi-fenil) -6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) - quinazolina

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la descrita en B57 partiendo de 6-Bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)- quinazolina (Ejemplo 1b): ES-MS: 393 (M + H)⁺; HPLC analítica: $t_{ret} = 2.50$ min (Grad 1).

Ejemplo 159: Cápsulas blandas

- 20 Se preparan como sigue 5000 cápsula de gelatina blanda, comprendiendo cada una como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos precedentes:

Composición

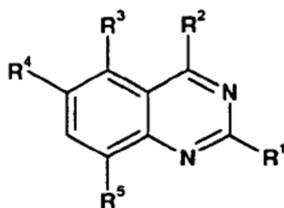
Ingrediente activo 250 g

Lauroglicol 2 litros

- 25 Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (propilenglicol laurato, Gattefosse SA, Saint-Priest, Francia) y se titula en un pulverizador en húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 μ m. Se introducen entonces porciones de 0.419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



(I)

en donde

- 5 R^1 es hidrógeno; o amino que está no sustituido o monosustituido con alquilo o cicloalquilo;
- R^2 es un arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o ciano;
- R^4 es arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido; y
- R^5 es hidrógeno, metilo o metilo sustituido con halógeno;
- 10 con la condición de que si R^4 es pirazolilo no sustituido o sustituido entonces R^1 es amino que está no sustituido o monosustituido con alquilo o cicloalquilo y R^2 , R^3 y R^5 son como se definió más arriba;
- and con la condición de que si R^2 es oxindolilo no sustituido o sustituido, entonces R^1 es amino que está no sustituido o monosustituido con alquilo o cicloalquilo y R^3 , R^4 y R^5 son como se definió más arriba;
- o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, un hidrato o solvato de los mismos.
- 15 2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- R^1 es hidrógeno; o amino que está no sustituido o monosustituido con C_1 - C_7 (preferiblemente C_1 - C_4)-alquilo o C_3 - C_8 (preferiblemente C_3 - C_5)-cicloalquilo;
- R^2 es arilo no sustituido o sustituido en donde arilo se selecciona del grupo consistente de fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceniilo, acenaftilenilo, fluoreniilo, fenalenilo, fenantrenilo y antraceniilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, sustituyentes seleccionados del grupo consistente de C_1 - C_7 -alquilo; C_2 - C_7 -alqueniilo; C_2 - C_7 -alquiniilo; C_6 - C_{18} -aril- C_1 - C_7 -alquilo en los cuales arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceniilo, acenaftilenilo, fluoreniilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceniilo y es no sustituido o sustituido por C_1 - C_1 -alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di- C_1 - C_7 -alquilamino, por halo, por C_1 - C_7 -alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo- C_1 - C_7 -alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), morfolino, tiomorfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) - C_1 - C_7 -alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C_1 - C_7 -alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di- C_1 - C_7 -alquilamino, por halo, por C_1 - C_7 -alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo- C_1 - C_7 -alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -oxi- C_1 - C_7 -alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C_1 - C_7 -alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di- C_1 - C_7 -alquilamino, por halo, por C_1 - C_7 -alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo- C_1 - C_7 -alquilo, tal como trifluorometilo; (pirrolidinilo (especialmente pirrolidino), piperidinilo (especialmente piperidino), piperazinilo (especialmente piperazino), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) - C_1 - C_7 -alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo,

piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; halo-C₁-C₇ alquilo; hidroxil-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo; feniloxi- o naftiloxi-C₁-C₇-alquilo; fenil-C₁-C₇-alcoxi- o naftil-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo; amino-C₁-C₇-alquilo; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo y/o mono-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo y/o (mono- o di-(C₁-C₇-alquil) -amino-C₁-C₇-alquil) -amino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquilo; mono- o di-[C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alquilo en los cuales arilo es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -oxi-C₁-C₇-alquilo en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; especialmente naftilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil]-amino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alquilo; carboxi-C₁-C₇-alquilo; benzoil- o naftoilamino-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo, fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquilo, halo; hidroxil; C₁-C₇-alcoxi; C₆-C₁₈-aril-C₁-C₇-alcoxi en los cuales arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilenilo, indaceno, acenaftilenilo, fluorenilo, fenalenilo, fenantrenilo o antraceno y no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alquilo, tal como metilo o etilo, por C₁-C₇-alcoxi, por pirrolidinilo, especialmente pirrolidino, por piperazinilo, especialmente piperazino, por amino, por N-mono y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi, tal como metoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo; halo-C₁-C₇-alcoxi; hidroxil-C₁-C₇-alcoxi; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi; amino-C₁-C₇-alcoxi; NC₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alcoxi; No sustituido en N, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil)carbamoil-C₁-C₁-alcoxi; fenil- o naftiloxi; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -C₁-C₇-alcoxi en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -oxi-C₁-C₇-alcoxi en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; (pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinil) -oxi-C₁-C₇-alcoxi en donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo son no sustituidos o sustituidos por C₁-C₇-alquilo, por pirrolidinilo, por piperazinilo, por amino, por N-mono- y/o N,N-di-C₁-C₇-alquilamino, por halo, por C₁-C₇-alcoxi y/o por halo-C₁-C₇-alquilo; C₁-C₇-alcanoiloxi; benzoil- o naftoiloxi; C₁-C₇-alquiltio, halo-C₁-C₇-alquiltio; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquiltio; fenil- o naftiltio; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquiltio; C₁-C₇-alcanoiltio; benzoil- o naftaltio; nitro; amino; mono- o di-(C₁-C₇-alquil) -amino; mono- o di-(naftil- o fenil-C₁-C₇-alquilyamino; C₁-C₇-alcanoilamino; benzoil- o naftoilamino; C₁-C₇-alquilsulfonilamino; fenil- o naftilsulfonilamino en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino; C₁-C₇-alcanoil; C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcanoil; carboxil; C₁-C₇-alcoxi-carbonil; fenoxi- o naftoxicarbonil; fenil- o naftil-C₁-C₇-alcoxycarbonil; C₁-C₁₀-, especialmente C₁-C₄-alquilendioxi; carbamoil; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, naftil-C₁-C₇-alquilo, pirrolidinil-C₁-C₇-alquilo, piperidinil -C₁-C₇-alquilo, piperazinil- o N-C₁-C₇-alquilpiperazinil-C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo, mono-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo y/o (N'-mono- o N,N'-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-C₁-C₇-alquilyamino-carbonil; NC₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilcarbamoil; pirrolidin-1-carbonil; amino-N-pirrolidin-1-carbonil; N-mono- o N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonil; piperidin- 1-carbonil; morfolin-4-carbonil; tiomorfolin-4-carbonil; Soxo-tiomorfolin-4-carbonil; S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonil; piperazin-1-carbonil; N-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonil; N-C₁-C₇-alcoxycarbonil- piperazin-1-carbonil; N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquil) -amino-sustituido o no sustituido pirrolidinil-C₁-C₇-alquilo; ciano; C₁-C₇-alquilenilo o -alquinileno; C₁-C₇-alquilsulfonilo; fenil- o naftilsulfonilo en donde fenilo o naftilo es no sustituido o sustituido por uno o más, especialmente una a tres, unidades estructurales C₁-C₇-alquilo; fenil- o naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilo; sulfamoil; N-mono o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-, naftil-, pirrolidinil (especialmente pirrolidino)-C₁-C₇-alquilo, piperidinil (especialmente piperidino)-C₁-C₇-alquilo, piperazinilo (especialmente piperazino)-C₁-C₇-alquilo, N-C₁-C₇-alquilpiperazinil (especialmente 4-C₁-C₇-alquilpiperazino)-C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquil- y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -aminosulfonilo; pirazolilo; pirazolidinilo; pirrolilo; piridilo que es no sustituido o sustituido por C₁-C₇-alcoxi, y/o por halo-C₁-C₇-alquilo, pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; S-oxo-tiomorfolinilo; S,S-dioxotiomorfolinilo; piperazinilo; N-C₁-C₇-alquil- piperazinilo; 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo; 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo; 4-(C₁-C₇-alcoxycarbonil) - piperazinilo; 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxycarbonil) - piperazinilo y 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxycarbonil) - piperazinilo; o es heteroarilo no sustituido o sustituido donde heteroarilo se selecciona del grupo consistente de imidazolilo, tiofenilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, 2H- o 4H-pirano, oxazolilo, tiazolilo, 5H-indazolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, indolizino, 4H- quinolizino, pteridinilo, purinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenizino, 1,7-fenantrolinilo, perimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2H-cromenilo, 4aH-isocromenilo, tiantrenilo, xantenilo, fenoxathiinilo, fenoxazinilo o fenotiazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido como se mencionó anteriormente para arilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, C₁-C₇-alquilo, C₁-C₇-alcoxi o ciano;

R⁴ es arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido, seleccionado independientemente de arilo no sustituido o sustituido como se define para R² y heteroarilo no sustituido o sustituido donde heteroarilo se selecciona del grupo consistente de imidazolilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, 2H- o 4H-piraniilo, oxazolilo, tiazolilo, 5H-indazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 1,8-naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, indolizínilo, 4H-quinolizínilo, pteridinilo, purinilo, carbazolilo, betacarbolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenizínilo, 1,7-fenantrolinilo, perimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2H-cromenilo, 4aH-isocromenilo, tiantrenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo o fenotiazinilo, como se define para R²; o, si R¹ es amino o amino monosustituido con C₁-C₇ (preferiblemente C₁-C₄)-alquilo o C₃-C₈ (preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilo, también puede ser pirazolilo, donde cada heteroarilo es no sustituido o sustituido según se describe más arriba para arilo R²; y

R⁵ es hidrógeno, metilo o metilo sustituido con halógeno;

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R¹ es hidrógeno, amino, N-mono-C₁-C₁₀ (preferiblemente C₁-C₄)-alquilamino o C₃-C₈ (preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilamino,

R² es fenilo, naftilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, quinolilo o quinoxalinilo, o is-pirrolpiridinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados del grupo consistente de C₁-C₇-alquilo, halo-C₁-C₇-alquilo, fenilo que es no sustituido o sustituido por una a tres seleccionados independientemente de hidroxil-C₁-C₇-alquilo, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo, C₁-C₇-alcoxi, amino y carbamoilo, halo, hidroxil, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, halo-C₁-C₇-alcoxi, tal como trifluorometoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -amino, C₁-C₇-alcanoilamino, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxi, ciano, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₁-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquily carbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxo-tiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -sulfamoilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, 4-(fenil) -C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcanoil piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcanesulfonil) - piperazinilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-azetidín-1-ilo, 2-oxo-piperidin- 1-ilo, 3-C₁-C₇-alquil-2-oxo-imidazolidín-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo y S,S-dioxotiomorfolinilo, y/o de 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquil-piperazin-1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidinopiperidin- 1-il-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alcoxi, piridin (e.g.- 2)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, pirimidin(e.g. -4)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo y piridin(e.g. -3)-ilo (no sustituida o sustituida con C₁-C₇-alcoxi- y/o halo-C₁-C₇-alcoxi-;

R³ es hidrógeno, o it es halo, preferiblemente hidrógeno,

R⁴ es fenilo, naftilo, pirrolilo, tiofenilo, triazolilo, piridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, furanilo o 1H-pirrol[2,3-b]-piridin- 5-ilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados del grupo consistente de halo-C₁-C₇-alquilo, tal como trifluorometilo, amino-C₁-C₇-alquilo, tal como aminometilo, halo, hidroxil, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, amino-C₁-C₇-alcoxi, fenil-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, hidroxil-C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -amino, C₁-C₇-alcanoilo, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxi, ciano, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquily carbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxotiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alky y/o fenil-C₁-C₇-alky)-sulfamoilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo y S,S-dioxotiomorfolinilo, y/o from 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇ alquilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-il-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alcoxi, piridin (e.g.-2)-

iloxi-C₁-C₇-alcoxi, pirimidin(e.g. -4)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo y piridina(e.g. -3)-ilo (no sustituida o sustituida con C₁-C₇-alcoxi- y/o halo-C₁-C₇-alcoxi-); y

R⁵ es hidrógeno;

5 o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R¹ es hidrógeno, amino, N-mono-C₁-C₁₀ (preferiblemente C₁-C₄)-alquilamino o C₃-C₈(preferiblemente C₃-C₅)-cicloalquilamino,

10 R² es fenilo, naftilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, quinolilo o quinoxalinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquilyamino, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenoxycarbonilo, naftoxycarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxi, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -carbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxo-tiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, sulfamoilo, N-mono o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquilylsulfamoilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alquilypiperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, Soxotiomorfolinilo y S,S-dioxotiomorfolinilo, y/o de 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquilpiperazin-1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-il-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alcoxi, piridin (e.g.-2)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, pirimidin(e.g. -4)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo y piridin(e.g. -3)-ilo (no sustituida o sustituida con C₁-C₇-alcoxi- y/o halo-C₁-C₇-alcoxi-);

25 R³ es hidrógeno o halo, preferiblemente hidrógeno,

30 R⁴ es fenilo, naftilo, pirrolilo, tiofenilo, triazolilo, piridilo, quinolinilo o quinoxalinilo cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, fenil-C₁-C₇-alquilo y/o naftil-C₁-C₇-alquil) -amino, carboxi, C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonilo, fenoxycarbonilo, naftoxycarbonilo, C₁-C₄-alquilendioxi, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N',N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alquilo y/o fenil-C₁-C₇-alquilycarbamoilo, piperidin- 1-carbonilo, piperazin-1-carbonilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, tiomorfolin-4-carbonilo, S-oxo-tiomorfolin-4-carbonilo, S,S-dioxotiomorfolin-4-carbonilo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(C₁-C₇-alquilo, N', N'-di-(C₁-C₇-alquil)amino-C₁-C₇-alquilo, pirrolidino-C₁-C₇-alky y/o fenil-C₁-C₇-alquil) -sulfamoilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperazinilo, 4-(fenil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alquil) - piperazinilo, 4-(C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(feny)-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, 4-(naftil-C₁-C₇-alcoxicarbonil) - piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxotiomorfolinilo y S,S-dioxotio-morfolinilo, y/o from 2-amino-pirimidin-5-il-C₁-C₇-alquilo, 4-C₁-C₇-alquil- piperarzin-1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonil-C₁-C₇-alcoxi, 4-pirrolidino-piperidin- 1-il-C₁-C₇-alcoxi, 4-C₁-C₇-alquil- piperazino-C₁-C₇-alcoxi, piridin (e.g.-2)-iloxi-C₁-C₇-alcoxi, pirimidin(e.g. -4)iloxi-C₁-C₇-alcoxi, N,N-di(C₁-C₇-alquil)amino-pirrolidin-1-carbonilo y piridin(e.g. -3)-ilo (no sustituida o sustituida con C₁-C₇-alcoxi- y/o halo-C₁-C₇-alcoxi-); y

R⁵ es hidrógeno;

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es hidrógeno, amino, metilamino, n-propilamino o ciclopropilamino;

50 R² es fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxi-fenilo, 4-carboxi-3-metoxifenilo, 4-metoxycarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-N-metilcarbamoil-3-metoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil) -3-metoxi-fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, 4-(4-morfolin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-(piperazin-1-il) -fenilo, 4-sulfamoil-fenilo, 4-

N,N-dimetil-sulfamoilfenilo, 4-pirazolil-fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, o 6-piperazino-piridin- 3-ilo;

R³ es hidrógeno,

5 R⁴ es 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3-hidroxi-4-n-propoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 3-(2-metoxi-etoxi) -4-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxifenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, N,N-dimetil-aminosulfonilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, piridin- 3-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 2-amino-piridin- 4-ilo, 6-amino-piridin- 3-ilo, 6-(piperazin-1-y)-piridin- 3-ilo, 6-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 2-(piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo o 2-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, y

R⁵ es hidrógeno,

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

15 R¹ es hidrógeno, amino, metilamino, n-propilamino o ciclopropilamino;

20 R² es fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxi-fenilo, 3,4-dietoxi-fenilo, 3-benciloxi-4-metoxifenilo, 4-(2-metoxietoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-trifluormetoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometoxifenilo, 4-(3-tert-butoxicarbonilamino-propoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-(2-tert-butoxicarbonil-aminoetoxi) -3-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxi-fenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-carboxi-3-metoxifenilo, 4-metoxicarbonil-fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 4-bifenilo, 4'-amino-bifenil-4-ilo, 4'-metoxi-bifenil-4-ilo, 4'-hidroximetil-bifenil-4-ilo, 4'-metoximetil-bifenil-4-y1,3',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilo, 4'-carbamoil-bifenil-4-y1,4-carbamoilfenilo, 4-N-metilcarbamoil-3-metoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetilcarbamoil) -fenilo, 4-(N-metilcarbamoil) -fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil) -3-metoxi-fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, 4-(morfolin-4-carbonil) -fenilo, 4-(4-morfolin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, 25 benzo[1,3]di-oxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-(piperazin-1-il) -fenilo, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -fenilo, 4-(2-oxo-azetidín-1-il) -fenilo, 4-(2-oxo-piperidin- 1-il) -fenilo, 4-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il) -fenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-sulfamoil-fenilo, 4-N,N-dimetil-sulfamoilfenilo, 4-pirazolil-fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, especialmente 30 tienofen-3-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-metoxi-piridin- 4-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, 6-piperazino-piridin- 3-ilo, 6-morfolin-4-il-piridin- 3-ilo, 1 Hpirrolo[2,3-b]piridin- 5-ilo, 4-[6-(4-metanosulfonil) - piperazin-1-il]-piridin- 3-ilo, 5-(4-acetilpiperazin-1-il) -piridin- 3-ilo o 2-[4-(tert-butoxicarbonil) - piperazin-1-il]-piridin- 4-ilo;

R³ es hidrógeno,

35 R⁴ es 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3-hidroxi-4-n-propoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-etoxi-4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 3-(2-metoxi-etoxi) -4-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenilo, 3-benciloxi-4-metoxifenilo, 4-(3-aminopropoxi) -3-metoxi-fenilo, 5-(3-aminopropoxi) -3-metoxifenilo, 4-(2-aminoetoxi) -3-metoxi-fenilo, 5-(2-aminoetoxi) -3-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-n-propoxifenilo, 4-(3-tert-butoxicarbonilaminopropoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-(2-tert-butoxicarbonilamino-etoxi) -3-metoxi-fenilo, 4-formil-fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 3-carbamoil-fenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-carbamoil-3-metoxi-fenilo, 3-sulfamoil-fenilo, N,N-dimetil-aminosulfonilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 6-aminometil-piridin- 3-ilo, piridin- 3-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 2-metoxi-piridin- 4-ilo, 2-amino-piridin- 4-ilo, 6-amino-piridin- 3-ilo, 6-amino-5-trifluorometilpiridin- 3-ilo, 6-dimetilamino-piridin- 3-ilo, 6-metilamino-piridin- 3-ilo, 6-isobutilamino-piridin- 3-ilo, 6-(2-metoxietilamino)-piridin- 3-ilo, 6-(piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 6-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 2-(piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, 6-carbamoil-piridin- 3-ilo, 2-ciano-piridin- 5-ilo, 5-ciano-piridin- 3-ilo, 6-(2-hidroxietil-amino)-piridin- 3-ilo, 2-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, 6-morfolin-4-il-piridin- 3-ilo, furan-2-ilo, 45 furan-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin- 5-ilo, o quinolin-3-ilo y

R⁵ es hidrógeno,

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente de los 50 siguientes compuestos:

- 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina,
 ácido 4-{5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-pirdin-2-il}-piperazina-1-carboxílico tert-butil éster,
 [4,6-bis-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-il]-n-propil-amina,
 6-(6-metoxi-piridin- 3-il) -4-fenil- quinazolina,
- 5 3-[2-amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]fenol,
 6-(3-cloro-4-n-propoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,
 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenol,
 6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,
 6-(benzo[1,3]dioxol-5-il) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,
- 10 ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico metil éster,
 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - quinazolina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina,
 ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzoico metil éster,
 4-(3-cloro-4-n-propoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,
- 15 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - quinazolina,
 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,
 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,
 6-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) -4-(4-pirazol-1-il-fenil) - quinazolina,
 3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-fenol,
- 20 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-fenol,
 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-benzamida,
 4-(3,4-dimetoxi-fenyly)-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-fenil- quinazolina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-tiofen-2-il- quinazolina,
- 25 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(3-metoxi-fenil) - quinazolina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-metoxi-fenil) - quinazolina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-pirazol-1-il-fenil) - quinazolina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina,
 4-[6-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzamida,
- 30 6-(6-metoxi-piridin- 3-il) -4-(4-pirazol-1-il-fenil) - quinazolina,

- 4-[6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzamida,
 6-(6-metoxi-piridin- 3-il) -4-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il) - quinazolina,
 4,6-bis(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,
 4-(6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzamida,
- 5 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina,
 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina,
 4-(6-metoxi-piridin- 3-il) -6-(6-piperazin-1-il-piridin- 3-il- quinazolina,
 6-(6-metoxi-piridin- 3-il) -4-tiofen-2-il- quinazolina,
 4-(2-cloro-fenil) -6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina,
- 10 4,6-bis(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina,
 4-(4-metoxi-fenil) -6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina,
 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) - quinazolina,
 [4,6-bis-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-il]-ciclopropil-amina,
 4-[2-amino-6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzamida,
- 15 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina,
 ácido 4-[2-amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico metil éster,
 4-(3,4-dimetoxifenilil) -6-(3,4,5,trimetoxifenil) - quinazolin-2-ilamina,
 6-(3-cloro-4-n-propoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxifenil) - quinazolin-2-ilamina,
 4-[2-amino-4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-fenol,
- 20 6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina,
 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(3,4,5-trimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-2-ilamina,
 4,6-bis(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina,
- 25 4,6-bis(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-2-ilamina,
 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(6-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-2-ilamina,
 N-[4,6-bis-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-il]-N-metil-amina,
 Ácido 4[6,(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzoico,
 Ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzoico N-metilamida,
- 30 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-benzamida,

4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-N,N-dimetil-amida,
 {4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenil}-(4-metil-pierazin-1-il) -metanona,
 {4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona;
 4-(1,2,4-Triazol-1-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina,

5 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenil]- quinazolina,
 5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-ilamina,
 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-pirazol-1-il- quinazolina,
 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-[1,2,4]triazol-1-il- quinazolina,

10 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-pirrol-1-il- quinazolina;

o en cada caso un N-óxido de los mismos, un tautómero de los mismos y/o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es hidrógeno, amino, metilamino, n-propilamino o ciclopropilamino;

15 R² es fenilo, 4-(2-amino-pirimidin-5-ilmetil) -fenilo, 3-(2-metoxi-6-trifluorometil)piridin- 3-il-fenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxi-fenilo, 4-carboxi-3-metoxifenilo, 4-(2-piridin-2-iloxtetoxi) -fenilo, 4-(2-pirimidin-4-iloxtetoxi) -fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-N-metilcarbamoil-3-metoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetil-carbamoil) -3-metoxi-fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, 4-(4-morfolin-1-carbonil) -3-metoxifenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-[2-(4-pirrolidino-piperidin- 1-il) -etoxi]-fenilo, 4-(piperazin-1-il) -fenilo, 4-[2-(4-metil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-etil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-(4-metil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-[N-(2-dimetilaminoetil) -N-metilcarbamoil]-fenilo, 4-[(R, S o R, S)-3-dietilamino-pirrolidin-1-carbonil] -fenilo, 4-sulfamoil-fenilo, 4-N,N-dimetil-sulfamoilfenilo, 4-[N-metil-N-2-(pirrolidinoetil) -sulfamoil]-fenilo, 4-pirazolil-fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 6-metoxi-piridin- 3-ilo o 6-piperazino-piridin- 3-ilo;

R³ es hidrógeno,

30 R⁴ es 4-(2-amino-pirimidin-5-ilmetil) -fenilo, 3-(2-metoxi-6-trifluorometil)piridin- 3-il-fenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3-hidroxi-4-n-propoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-etoxi-3-metoxifenilo, 3-(2-metoxi-etoxi) -4-metoxifenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi) -fenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-n-propoxifenilo, 4-(2-piridin- 2-iloxtetoxi) -fenilo, 4-(2-pirimidin-4-iloxtetoxi) -fenilo, 4-[2-(4-pirrolidino-piperidin- 1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-metil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-[2-(4-etil- piperazin-1-il) -etoxi]-fenilo, 4-(4-metil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-etil- piperazin-1-carbonilmetoxi) -fenilo, 4-(4-pirrolidino-piperidin- 1-carbonilmetoxil) -fenilo, 4-[N-(2-dimetilaminoetil) -N-metilcarbamoil]-fenilo, 4-[(R, S o R,S)-3-dietilamino-pirrolidin-1-carbonil] -fenilo, 4-metoxicarbonil-3-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, N,N-dimetil-aminosulfonilfenilo, 4-[N-metil-N-2-(pirrolidino-etil) -sulfamoil]-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, piridin- 3-ilo, 6-metoxipiridin- 3-ilo, 5-metoxi-piridin- 3-ilo, 2-amino-piridin- 4-ilo, 6-amino-piridin- 3-ilo, 6-(piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 6-(4-tert-butoxicarbonil- piperazin-1-il) -piridin- 3-ilo, 2-(piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo o 2-(4-tert-butoxicarbonyl)-piperazin-1-il) -piridin- 4-ilo, y

R⁵ es hidrógeno,

40 o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente de los siguientes compuestos:

- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi) -fenil]- quinazolina;
- 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(2-metoxi-piridin- 4-il) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(2-metoxi-piridin- 4-il) - quinazolina;
- 5 ácido (3-{4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-propil) -carbámico tert-butil éster;
- ácido (3-{4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenoxi}-propil) -carbámico tert-butil éster;
- ácido (2-{4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-etil) -carbámico tert-butil éster;
- ácido (2-{4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-2-metoxi-fenoxi}-etil) -carbámico tert-butil éster;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(3-etoxi-fenil) - quinazolina;
- 10 4-(3-cloro-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 4-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzoico metil éster;
- 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(5-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolina
- ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico metil éster;
- 15 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6- quinolin-3-il- quinazolina;
- 4-[6-(5-metoxi-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzamida;
- 4-[6-(6-amino-5-trifluorometil)-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzamida;
- 5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-3-trifluorometil-piridin- 2-ilamina;
- 3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-bencenosulfonamida;
- 20 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina;
- 4-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-benzamida;
- 4-(4-cloro-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-trifluorometil-fenil) - quinazolina;
- 25 6-(3-cloro-4-metoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-tiofen-3-il- quinazolina;
- 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin- 5-il) - quinazolina;
- 4-[6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin- 5-il) - quinazolin-4-il]-benzamida;
- 4-[6-(6-amino-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzamida;
- 30 6-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi) -fenil) - quinazolina;

- 4-(4-cloro-fenil) -6-(3-fluoro-4-metoxi-fenil) - quinazolina;
- 4-[6-(4-etoxi-3-metoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzamida;
- 4-[6-(3,4-dietoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzamida;
- 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-furan-3-il- quinazolina;
- 5 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-benzonitrilo;
- 4-[6-(6-amino-piridin- 3-il) - quinazolin-4-il]-benzonitrilo;
- 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-benzaldehído;
- 4-bifenil-4-il-6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 4-(3,4-dietoxi-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 10 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil) - quinazolina;
- 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil) - quinazolina;
- 5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-carbonitrilo;
- 4-(4-bromo-fenil) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dietoxi-fenil) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 15 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-trifluorometoxi-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-fluoro-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(3-fluoro-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4-metanosulfonil-fenil) - quinazolina;
- N-[4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil]-acetamida;
- 20 5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-nicotinonitrilo;
- {5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-isobutil-amina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(6-morfolin-4-il-piridin- 3-il) - quinazolina;
- {5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-dimetil-amina;
- {5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-metil-amina;
- 25 2-{5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-ilamino}-etanol;
- ácido 4-{5-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-piridin- 2-il}-piperazina-1-carboxílico tert-butil éster;
- 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina;
- 6-(6-amino-piridin- 3-il) -4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-2-ilamina;
- 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6- quinolin-3-il- quinazolin-2-ilamina;
- 30 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-N,N-dimetil-benzamida;

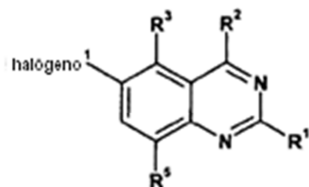
- 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-N-metil-benzamida;
- {4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-(4-metil- piperazin-1-il) -metanona;
- {4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona;
- C-{4'-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-il}-metilamina;
- 5 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4'-metoxi-bifenil-4-il) - quinazolina;
- {4'-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-il}-metanol;
- 4'-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-ol;
- 4-(3',4'-dimetoxi-bifenil-4-il) -6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(3',4',5'-trimetoxi-bifenil-4-il) - quinazolina;
- 10 amida del ácido 4'-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-bifenil-4-carboxílico;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-(4'-metoximetil-bifenil-4-il) - quinazolina;
- 3-{4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-propilamina;
- 2-{4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-etilamina;
- 3-{5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-propilamina;
- 15 2-{5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-fenoxi}-etilamina;
- 4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) - quinazolina;
- 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzamida;
- ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-2-metoxi-benzoico;
- ácido 5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-carboxílico amida;
- 20 C-{5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-il]-piridin- 2-il}-metilamina;
- 6-(3,4-dimetoxi-fenil) -4-[6-(4-metanosulfonil- piperazin-1-il) -piridin- 3-il]- quinazolina;
- 1-(4-{5-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-piridin- 2-il}-piperazin-1-il) -etanona;
- 1-{4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-pirrolidin-2-ona;
- 1-{4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-azetidín-2-ona;
- 25 1-{4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-piperidín- 2-ona;
- 3-{4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-oxazolidín-2-ona;
- 1-{4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-4-il]-fenil}-3-metil-imidazolidín-2-ona;
- 4,6-bis-(3,4-dimetoxi-fenil) -5-fluoro- quinazolina;
- 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-fluoro- quinazolin-4-il]-benzamida; {5-[4-(3,4-dimetoxi-fenil) - quinazolin-6-
- 30 il]-piridin- 2-il}-(2-metoxi-etil) -amina;

y

4-(3,4-dimetoxi-fenil) -6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) - quinazolina;

o un tautómero de los mismos o un N-óxido de los mismos, o una sal, o un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 10. El compuesto de la fórmula I, un N-óxido de los mismos, un tautómero de los mismos y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento, incluyendo el tratamiento profiláctico, de un animal de sangre caliente, especialmente un humano.
- 10 11. Un compuesto de la fórmula 1, un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10 donde el uso es contra una o más enfermedades seleccionadas del grupo consistente de enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y trastornos comúnmente presentes en conexión con trasplantes, especialmente una o más enfermedades que responden a una inhibición de la actividad de quinasas de la familia de proteínas quinasas relacionada con la PI3- quinasa, especialmente quinasas lipídicas y/o PI3 quinasa (PI3K) y/o mTOR y/o proteína quinasa ADN y/o ATM y/o ATR y/o HSMG-1.
- 15 12. Una preparación farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I, un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 13. Un método o proceso para la manufactura de una preparación farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de la fórmula I, un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con al menos un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un proceso para la manufactura de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende
- 25 a) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I donde R⁴ está enlazado a la unidad estructural quinazolina central en la fórmula I a través de un átomo de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIA,

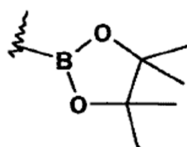


(IIA)

en donde R¹, R², R³ y R⁵ son como se definió para un compuesto de la fórmula I y en donde halógeno¹ es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o es trifluorometansulfoniloxi, bajo condiciones de acoplamiento cruzado a ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula III,

- 30 R⁴-D (III)

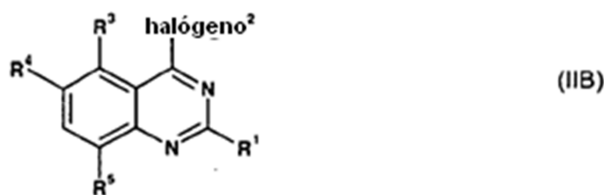
en donde R⁴ es como se definió para un compuesto de la fórmula I y y está enlazado a un átomo de carbono a través de D y D es -B(OH₂) o un grupo de la fórmula A,



(A)

o

b) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 está enlazado a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de carbono, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIB,



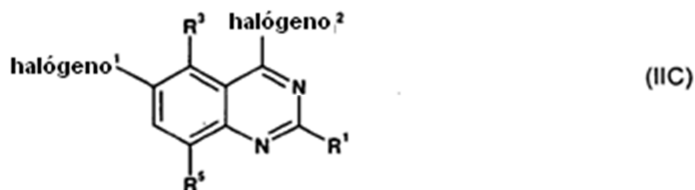
5 en donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió para un compuesto de la fórmula I y halógeno^2 es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o es trifluorometansulfoniloxi, bajo condiciones de acoplamiento cruzado a ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula IV,

R^2 -D (IV)

en donde R^2 es como se definió para un compuesto de la fórmula I y está enlazado a un átomo de carbono a través de D y D es $-\text{B}(\text{OH}_2)$ o un grupo de la fórmula A dada más arriba;

10 o

c) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 y R^4 son idénticos y están enlazados a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de carbono, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIC,



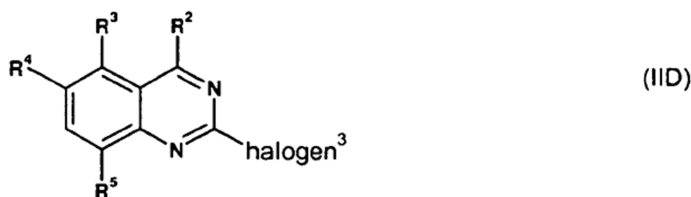
15 en donde R^1 , R^3 y R^5 son como se definió para un compuesto de la fórmula I y halógeno^1 y halógeno^2 son, independientemente uno de otro, halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o is trifluorometansulfoniloxi, with a ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula V,

$R^2,4$ -D (V)

20 en donde $R^{2,4}$ es una unidad estructural R^2 o R^4 enlazada a un átomo de carbono a través de D y de otra forma es como se definió para un compuesto de la fórmula I y D es $-\text{B}(\text{OH}_2)$ o un grupo de la fórmula A dada más arriba;

o

d) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es amino, N-mono- C_1 - C_{10} -alquil-amino o N-mono- C_3 - C_{10} -cicloalquilamino, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IID,



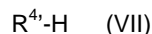
25 en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió para un compuesto de la fórmula I y en donde halógeno^3 es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o es trifluorometansulfoniloxi, con una amina de la fórmula VI

R^1 -H (VI)

en donde R^1 es amino, N-mono- C_1 - C_{10} -alquil-amino o N-mono- C_3 - C_{10} -cicloalquilamino;

o

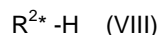
- 5 e) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^4 es heteroarilo con al menos un nitrógeno de anillo y está enlazado a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIA dada más arriba bajo a) con un compuesto de la fórmula VII,



en donde R^{4*} es un heteroarilo que contiene nitrógeno y está enlazado al hidrógeno en la fórmula VII a través de un átomo de nitrógeno, bajo condiciones de sustitución;

o

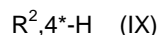
- 10 f) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es heteroarilo con al menos un nitrógeno de anillo y está enlazado a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIB dada más arriba under b) with un compuesto de la fórmula VIII,



- 15 en donde R^{6*} es un heteroarilo que contiene nitrógeno y está enlazado al hidrógeno en la fórmula VIII a través de un átomo de nitrógeno, bajo condiciones de sustitución;

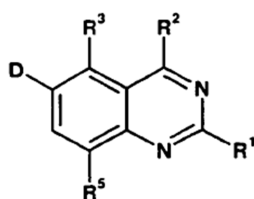
o

- 20 g) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 y R^4 son idénticos y son heteroarilo con al menos un nitrógeno de anillo y cada uno de ellos está enlazado a la unidad estructural central quinazolona en la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX,



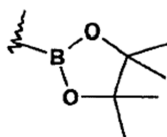
en donde $R^{2,4*}$ es heteroarilo con al menos un átomo de nitrógeno y en donde $R^{2,4*}$ es una unidad estructural R^2 o R^4 enlazada a través de un átomo de hidrógeno al hidrógeno mostrado en la fórmula IX y de otra forma es como se definió para un compuesto de la fórmula I, bajo condiciones de sustitución con un compuesto de la fórmula IIC mencionado más arriba; o

- 25 h) para la manufactura de un compuesto de la fórmula I en donde R^4 está enlazado a la unidad estructural central quinazolina en la fórmula I a través de un átomo de carbono, haciendo reaccionar un compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico de la fórmula IIA*,



(IIA*)

- 30 en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definió para un compuesto de la fórmula I y en donde D es $-B(OH_2)$ o un grupo de la fórmula A,



(A)

bajo condiciones de acoplamiento cruzado con el compuesto de la fórmula III*,

R⁴-Hal (III*)

donde R⁴ es como se define para un compuesto de la fórmula I y está enlazado a través de un átomo de carbono a Hal y Hal es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o es trifluorometansulfoniloxi,

5 donde en cualquiera de las reacciones representadas bajo a) a h) los grupos funcionales en los materiales de partida pueden estar presentes en forma protegida y en los compuestos obtenibles de la fórmula I portando uno o más grupos protectores siendo retirados tales grupos protectores;

y, si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenible de acuerdo con una variante de proceso seleccionada de a) a g) se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I es convertida en una sal diferente del mismo,

10 un compuesto libre obtenible de la fórmula I es convertido en una sal del mismo, y/o un isómero obtenible de un compuesto de la fórmula I es separado de uno o más isómeros diferentes obtenibles de la fórmula I.

15 15. El uso de un compuesto de la fórmula I, un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente de enfermedades proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, y trastornos que se presentan comúnmente en conexión con trasplantes, especialmente una o más enfermedades que responden a una inhibición de la actividad de las quinasas de la familia de proteínas quinasas relacionada con la PI3- quinasa, especialmente quinasas lipídicas y/o PI3 quinasa (PI3K) y/o mTOR y / o proteína quinasa ADN y/o ATM y/o ATR y/o HSMG-1.

20 16. Una combinación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con uno o más otros agentes terapéuticos.