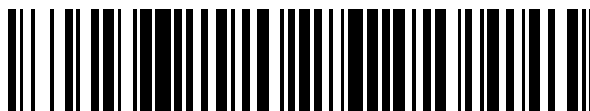


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 275**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10706113 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2401267**

54 Título: **Derivados de quinazolina moduladores de la quinasa JAK y su uso en métodos**

30 Prioridad:

11.01.2010 US 294083 P

13.01.2010 US 294490 P

27.02.2009 US 156447 P

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

21.04.2014

73 Titular/es:

AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)

11080 Roselle Street

San Diego, CA 92121 , US

72 Inventor/es:

ABRAHAM, SUNNY;

CHAO, QI;

HADD, MICHAEL, J.;

HOLLADAY, MARK, W.;

LIU, GANG y

SETTI, EDUARDO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 456 275 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina moduladores de la quinasa JAK y su uso en métodos

En la presente memoria se proporcionan compuestos que son moduladores de las quinasas JAK, composiciones que comprenden los compuestos, y los compuestos para usar en métodos. Los compuestos proporcionados son
5 útiles en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno relacionado con JAK, incluyendo las quinasas JAK2, JAK3 o TYK2, o uno o más síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Además se proporcionan los compuestos para usar en métodos de tratamiento del cáncer, incluyendo tumores de transmisión hemática y sólidos.

La familia de quinasas JAK es una familia de proteína quinasas citoplasmáticas que comprende los miembros JAK1,
10 JAK2, JAK3 y TYK2. Los receptores de factores de crecimiento o citoquinas que reclutan quinasas JAK incluyen los receptores de interferón, receptores de interleuquina (receptores para las citoquinas IL-2 a IL-7, IL-9 a IL-13, IL-15, IL-23), diferentes receptores hormonales (receptor de eritropoyetina (Epo), el receptor de trombopoyetina (Tpo), el receptor de leptina, el receptor de insulina, el receptor de prolactina (PRL), el receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y el receptor de la hormona del crecimiento, proteína tirosina quinasas receptores
15 (tales como EGFR y PDGFR), y receptores para otros factores de crecimiento tales como factor inhibidor de leucemia (LIF), Oncostatina M (OSM), IFN $\alpha/\beta/\gamma$, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), cardiotropina-1 (CT-1) (Véase, Rane, S.G. and Reddy E.P., *Oncogene* 2000 19, 5662-5679).

Los receptores fosforilados sirven como sitios de acoplamiento para otras moléculas de señalización que contienen
20 dominio SH-2 que interaccionan con JAK tales como la familia STAT de factores de transcripción, familia Src de quinasas, MAP quinasas, PI3 quinasa y proteínas tirosina fosfatasa (Rane S.G. and Reddy E.P., *Oncogene* 2000 19, 5662-5679). La familia de factores de transcripción citoplasmáticos latentes, STAT, son los sustratos situados más abajo mejor caracterizados para las JAK. Las proteínas STAT se unen a receptores de citoquinas fosforiladas a través de sus dominios SH2 para convertirse en fosforilados por las JAK, lo que conduce a su dimerización y
25 liberación y final translocación al núcleo donde activan la transcripción génica. Los diferentes miembros de STAT que se han identificado hasta ahora son STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 (incluyendo STAT5a y STAT5b) y STAT6.

Puesto que las quinasas JAK pueden tener una función de señalización importante a través de dichos receptores,
30 los trastornos del metabolismo graso, trastornos de crecimiento y trastornos del sistema inmunitario son todos potenciales objetivos terapéuticos.

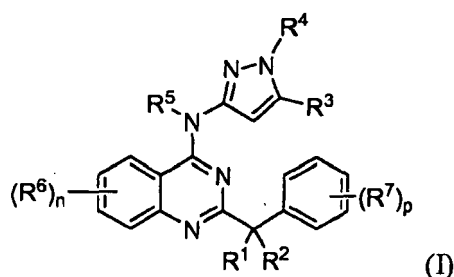
Las quinasas JAK y mutaciones de JAK2 están implicadas en los trastornos mieloproliferativos, cánceres, incluyendo
tumores de transmisión hemática y sólidos. Los ejemplos de trastornos incluyen leucemia mieloide crónica (CML), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia eosinófila crónica (CEL), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) y mastocitosis sistémica (SM). Los trastornos mieloproliferativos se cree
35 que surgen de mutaciones de ganancia de función de la propia JAK o de la activación por la oncoproteína BCR-ABL, que activa específicamente la ruta JAK2. Varias publicaciones de la bibliografía describen la función de las mutaciones de JAK2 en diferentes trastornos. Véase, Samanta et al. *Cancer Res* 2006, 66(13), 6468-6472, Sawyers et al. *Cell*, 1992, 70, 901-910, Tefferi N. *Eng. J. Med.* (2007) 356(5): 444-445), Baxter et al. *Lancet* (2005) 365:1054-1056, Levine et al. *Blood* (2006, Jones et al. *Blood* (2005) 106:2162-2168) 107: 4139-4141, Campbell et al. *Blood*
40 (2006) 107(5): 2098-2100, Scott et al. *N Eng J Med* 2007 356(5): 459-468, Mercher et al. *Blood* (2006) 108(8): 2770-2778, Lacronique et al. *Science* (1997) 278:1309-1312, Lacronique et al. *Blood* (2000) 95:2535-2540, Griesinger F. et al. *Genes Chromosomes Cancer* (2005) 44:329-333, Bousquet et al. *Oncogene* (2005) 24:7248-7252, Schwaller et al. *Mol. Cell.* 2000 6,693-704, Zhao et al. *EMBO* 2002 21(9), 2159-2167.

En la bibliografía se indica que JAK también puede servir como objetivo para el cáncer de próstata, incluyendo
45 cáncer de próstata resistente a andrógenos. Véase, Barton et al. *Mol. Canc. Ther.* 2004 3(1), 11-20, Blume-Jensen et al. *Nature* (2001) 411(6835): 355-356 y Bromberg *J Clin Invest.* (2002) 109(9):1139-1142, Rane *Oncogene* (2000) 19(49):5662-5679. Se considera que JAK como mediador principal de la ruta de señalización de citoquinas es un objetivo terapéutico para la inflamación y los rechazos de trasplante. Véase, Borie et al., *Transplantation* (2005) 79(7):791-801 y Milici et al., *Arthritis Research* (2008) 10(R14):1-9.

Dada la multitud de enfermedades atribuidas a la desregulación de la señalización de JAK, actualmente se están
50 desarrollando muchas moléculas pequeñas inhibidores de JAK. Los ejemplos de compuestos en desarrollo preclínico incluyen TG101209 (TargeGen), los ejemplos de compuestos que se están investigando en estudios clínicos incluyen INCB018424 (Incyte), XL019 (Exelixis) y TG101348 (TargeGen). Véase, Pardanani et al. *Leukemia* 2007, 21:1658-1668; y Pardanai, A. *Leukemia* 2008 22:23-20.

Sin embargo, existe siempre la necesidad de proporcionar nuevas clases de compuestos que sean útiles como
55 inhibidores de enzimas en la ruta de señalización de JAK.

En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (I)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

5 (ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno;

10 (iv) R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o $-OR^8$; y

15 (v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, y $-R^xS(O)_qR^v$;

20 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$;

R^8 es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;

R^{10} es hidrógeno o alquilo;

R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;

25 R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

30

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

35 (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

40 (ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo están sustituidos con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio, y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo;

R^{15} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^YR^Z$ o $-NR^YR^Z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilio;

R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo C_{2-6} , alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino;

R^{19} y R^{20} se seleccionan como sigue:

(i) R^{19} y R^{20} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

(ii) R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

cada R^x es independientemente alqueno o un enlace directo;

R^v es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o halogenoalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o halogenoalquilo;

(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

n es 0-4;

p es 0-5; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen actividad como moduladores de quinasa JAK, incluyendo quinasa JAK2. Los compuestos son útiles en tratamientos médicos, composiciones farmacéuticas y métodos para modular la actividad de la quinasa JAK, incluyendo las formas natural y/o mutada de la quinasa JAK. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen actividad como moduladores de la quinasa JAK2. En algunas realizaciones, los compuestos son inhibidores de la quinasa JAK, incluyendo quinasa JAK2. En algunas realizaciones, los compuestos son inhibidores de la quinasa JAK, incluyendo JAK2 y TYK2 quinasas.

En una realización, los compuestos para usar en las composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria son compuestos de fórmula (I).

En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un compuesto de fórmula (I). En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un solvato del compuesto de fórmula (I). En una realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un hidrato del compuesto de fórmula (I).

También se proporcionan composiciones farmacéuticas para administrar mediante una ruta adecuada y medios que contienen concentraciones eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente memoria, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos de los mismos, y comprende opcionalmente al menos un vehículo farmacéutico.

Dichas composiciones farmacéuticas liberan cantidades eficaces para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades o trastornos que incluyen, sin limitación, trastornos mieloproliferativos, como la policitemia vera (PCV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia eosinófila crónica (LEC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), mastocitosis sistémica (MS) y mielofibrosis idiopática (MF1); leucemia tales como leucemia mieloide incluyendo leucemia mieloide crónica (LMC), formas resistentes a imatinib de la LMC, leucemia mieloide aguda (LMA), y un subtipo de LMA, leucemia megacarioblástica aguda (LMCA); enfermedades linfoproliferativas tales como mieloma; cáncer tal como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de

- mama, cáncer de ovario, melanoma, cánceres de pulmón, tumores cerebrales, cáncer de páncreas y cáncer renal; enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con la disfunción inmunitaria, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo 1, sarcoidosis,
- 5 psoriasis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome del ojo seco (o queratoconjuntivitis seca (KCS)). En una realización, dichas enfermedades o trastornos son modulados o afectados de otra forma por las quinasas JAK, incluyendo JAK2, JAK3 o TYK2.
- 10 También se proporcionan en la presente memoria terapias de combinación que usan uno o más compuestos o composiciones proporcionados en la presente memoria, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria.
- 15 En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen uno o más agentes quimioterapéuticos, agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.
- Los compuestos o composiciones proporcionados en la presente memoria, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria y uno o más de los agentes anteriores.
- 20 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno que es modulado o afectado de otra forma por quinasas JAK, incluyendo quinasa JAK2 tal como quinasa JAK2 natural y/o mutante, o uno o más síntomas o causas del mismo. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno, modulando la quinasa JAK2 selectivamente frente
- 25 a la JAK3 quinasa. En otra realización más, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno, modulando la JAK3 quinasa selectivamente frente a la quinasa JAK2. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno, modulando tanto la JAK2 como la JAK3. En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para el tratamiento del
- 30 cáncer, incluyendo tumores de transmisión hemática y tumores sólidos.
- Cuando se practican los métodos, se administran cantidades eficaces de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de los compuestos, que se formulan para el suministro sistémico, incluyendo el suministro parenteral, oral o intravenoso, o para la aplicación local o tópica, a un individuo que presenta los síntomas de la enfermedad o trastorno que se va a tratar. Las cantidades son eficaces para
- 35 mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o el trastorno.
- Estos y otros aspectos del presente tema descritos en la presente memoria serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.
- La figura 1 proporciona datos in vivo que demuestran los efectos de respuesta a la dosis de un compuesto de fórmula I en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno (CIA) de tipo II.
- 40 La figura 2 proporciona los efectos de la administración de diferentes dosis de un compuesto de fórmula I y control en el peso corporal en el en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno (CIA) de tipo II.
- La figura 3 proporciona un análisis de supervivencia de Kaplan Meier para un compuesto de Ambit Internal, TGEN101348 y control en el modelo de ratón de TELJAK.
- 45 La figura 4 proporciona un análisis de supervivencia de Kaplan Meier para un compuesto de Ambit Internal, un compuesto de fórmula I y control en el modelo de ratón de TELJAK.
- La figura 5 proporciona un análisis de supervivencia de Kaplan Meier para un compuesto de Ambit Internal, un compuesto de fórmula I y control en el modelo de ratón de tumor líquido HELV617F.
- La figura 6 proporciona un análisis de supervivencia de Kaplan Meier para un compuesto de Ambit Internal, TGEN101348 y control en el modelo de ratón de tumor líquido HELV617F.
- 50 En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (I) que tienen actividad como moduladores de quinasa JAK, incluyendo quinasa JAK2. Además, se proporcionan los compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención o mejora de enfermedades que son modulados por quinasas JAK, incluyendo quinasa JAK2, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para dichos métodos. Los métodos y composiciones se describen con detalle en las siguientes secciones.

- En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria son selectivos para JAK2, es decir, los compuestos se unen o interaccionan con JAK2 en concentraciones sustancialmente menores con las que se unen o interaccionan con otros receptores de JAK, incluyendo receptor de JAK3, con la misma concentración. En algunas realizaciones, los compuestos se unen al receptor de JAK3 con una constante de unión al menos
- 5 aproximadamente 3 veces mayor, aproximadamente 5 veces mayor, aproximadamente 10 veces mayor, aproximadamente 20 veces mayor, aproximadamente 25 veces mayor, aproximadamente 50 veces mayor, aproximadamente 75 veces mayor, aproximadamente 100 veces mayor, aproximadamente 200 veces mayor, aproximadamente 225 veces mayor, aproximadamente 250 veces mayor, o aproximadamente 300 veces mayor que con la que se unen al receptor de JAK2.
- 10 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria son selectivos para JAK3, es decir, los compuestos se unen o interaccionan con JAK3 en concentraciones sustancialmente menores con las que se unen o interaccionan con otros receptores de JAK, incluyendo receptor de JAK2, con la misma concentración. En algunas realizaciones, los compuestos se unen al receptor de JAK2 con una constante de unión al menos
- 15 aproximadamente 3 veces mayor, aproximadamente 5 veces mayor, aproximadamente 10 veces mayor, aproximadamente 20 veces mayor, aproximadamente 25 veces mayor, aproximadamente 50 veces mayor, aproximadamente 75 veces mayor, aproximadamente 100 veces mayor, aproximadamente 200 veces mayor, aproximadamente 225 veces mayor, aproximadamente 250 veces mayor, o aproximadamente 300 veces mayor que con la que se unen al receptor de JAK3.
- 20 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se unen o interaccionan con TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen una Kd menor de 20 nM, menor de 40 nM, menor de 50 nM, menor de 75 nM, menor de 80 nM, menor de 90 nM o menor de 100 nM frente a TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen una Kd mayor de aproximadamente 10 nM, 20 nM, 25 nM, 40 nM, 50 nM, o 70 nM frente a Aurora B quinasa. Los métodos para determinar las Kd de los compuestos frente a quinasas tales como TYK2 y Aurora B quinasas son conocidos para los expertos en la técnica. Se describen métodos de ejemplo en la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/294.413, y Fabian et al., *Nature Biotechnology* 2005, 23,329-336.
- 25

A. Definiciones

- Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria, tienen el mismo significado que entiende normalmente el experto en la técnica. En el caso de que haya una pluralidad de
- 30 definiciones para un término en la presente memoria, las de esta sección prevalecen salvo que se indique otra cosa.
- “Alquilo” se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), y similares.
- 35 “Alquenilo” se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, teniendo en algunas realizaciones de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un doble enlace, p. ej., etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.
- 40 “Alquinilo” se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un triple enlace, p. ej., etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-inilo y similares.
- 45 “Alquilenilo” y “cadena de alquilenilo” se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquilenilo puede estar unida al resto de la molécula a través de dos átomos de carbono dentro de la cadena.
- “Alcoxi” se refiere al grupo que tiene la fórmula –OR en la que R es alquilo o halogenoalquilo, donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización, 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, oxo, tioxi, amino, carbonilo, carboxi, azido, ciano, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo.
- 50 “Alcoxialquilo” se refiere a un grupo que tiene la fórmula –R_nOR en donde R_n es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada y OR es alcoxi como se ha definido anteriormente.
- “Alquiltio” se refiere a un grupo que tiene la fórmula –SR en donde R es alquilo o halogenoalquilo.
- 55 “Arioxi” se refiere al grupo –OR, en el que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

“Amina” o “amino” se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-N(R')R''$ en donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo o en donde R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo o alcoxi.

- 5 “Aminoalquilo” se refiere a un grupo de fórmula $-R_hNR'R''$ en donde R_h es una cadena de alquileo lineal o ramificada en donde $NR'R''$ es amino como se ha definido anteriormente.

“Aminocarbonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)NR'R''$ en donde $-NR'R''$ es amino como se ha definido anteriormente.

- 10 “Ariilo” se refiere a un grupo de sistema de anillo carbocíclico, incluyendo sistemas de anillo C_6-C_{18} monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos, en donde al menos uno de los anillos es aromático. El ariilo puede ser totalmente aromático, ejemplos de los cuales son fenilo, naftilo, antraceno, acenaftileno, azuleno, fluoreno, indenilo y pireno. El ariilo también puede contener un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, ejemplos de los cuales son acenafeno, indeno y fluoreno. El término incluye tanto restos sustituidos como no sustituidos. El grupo ariilo puede estar sustituido con cualquier resto descrito, incluyendo, pero sin limitar, uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo, hidroxilo, amino, alcoxi, ariilo, nitro y ciano.

15 “Carboxilo” se refiere al grupo que tiene la fórmula $-C(O)OH$.

- 20 “Cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, monovalente, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, y que está saturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo[2.2.2]octano y similares.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo de fórmula $-R_aR_d$ donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_d es un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El grupo alquilo y el grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

“Deutero” o “deuterio” se refiere al isótopo del hidrógeno deuterio que tiene el símbolo químico D o 2H .

- 25 “Halogeno-”, “halógeno” o “haluro” se refiere a F, Cl, Br o I.

- 30 “Halogenoalquilo” se refiere a un grupo alquilo, en algunas realizaciones, grupo alquilo C_{1-6} en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. Dichos grupos incluyen, pero sin limitar, clorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoropropan-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,3-difluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluorociclopropilo, (trifluorometil)ciclopropilo, 4,4-difluorociclohexilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

- 35 “Heterociclilo” se refiere a un grupo de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el grupo del sistema de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico o sistema de anillo tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno o azufre en el sistema de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el grupo heterociclilo puede ser parcialmente o totalmente saturado o aromático. El sistema de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de radicales heterocíclicos de ejemplo incluyen azetidino, benzopirano, benzopirano, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, cromano, cromano, cumarino, decahidroisoquinolino, dibenzofuranilo, dihidrobencisotiazolino, dihidrobencisoxazolino, dihidrofuranilo, dihidropirano, dioxolano, dihidropiridino, dihidropirazolino, dihidropirimidino, dihidropirrolilo, dioxolano, 1,4-ditiano, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromano, isocumarino, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzodioxolilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, dioxolano, morfolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidin-2-onilo, oxazolidinilo, piperidino, piperazino, 45 pirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolino, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, oxatolano y pirrolidinilo.

- 50 “Heteroarilo” se refiere a un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente que es aromático. El grupo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitar: acridino, bencimidazolo, bencindolilo, bencisoxazino, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzotiadiazolo, benzotiazolo, benzotiofenilo, benzotriazolo, benzotipirano, benzoxazino, benzoxazolo, benzotiazolo, β -carbolino, carbazolo, cinolino, dibenzofuranilo, furano, imidazolo, imidazopiridinilo, imidazotiazolo, indazolo, indolizino, indolilo, isobenzotienilo, isoindolino, isoquinolino, isotiazolidinilo, isotiazolo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, 55 oxazolopiridinilo, oxazolo, isoxazolo, oxirano, pirimidino, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridinilo, purino, pirazino, pirazolo, piridazino, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidino, pirrolilo, quinazolino, quinolino, quinoxalino, tetrazolo, tiadiazolo, tiazolo, tienilo, triazino y

triazolilo.

“Aralquilo” se refiere a un grupo de fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con R_b , un grupo arilo como se ha definido anteriormente, p. ej., bencilo. Tanto los grupos alquilo como arilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

- 5 “Heteroaralquilo” se refiere a un grupo de fórmula $-R_aR_f$ donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_f es un grupo heteroarilo como se define en la presente memoria. El grupo alquilo y el grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

- 10 “Heterociclilalquilo” se refiere a un grupo de fórmula $-R_aR_e$ en donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_e es un grupo heterociclilo como se define en la presente memoria, donde el grupo alquilo R_a puede estar unido al átomo de carbono o al heteroátomo del grupo heterociclilo R_e . El grupo alquilo y el grupo heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

“Alcoxycarbonilo” se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-C(O)OR$ en la que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.

- 15 El término “dioxacicloalquilo” como se usa en la presente memoria significa un grupo heterocíclico que contiene dos átomos de oxígeno en el anillo y dos o más átomos de carbono en el anillo.

“Oxo” se refiere al grupo $=O$ unido a un átomo de carbono.

“Tioalquilo” se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-R_hSR_i$ donde el R_h es una cadena de alquilenos lineal o ramificada y R_i es alquilo o halogenoalquilo.

“Tioxo” se refiere al grupo $=S$ unido a un átomo de carbono.

- 20 “ Cl_{50} ” se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de ensayo particular que logra un 50% de inhibición de una respuesta máxima, tal como crecimiento o proliferación celular, medido por cualquiera de los ensayos in vitro o basados en células descritos en la presente memoria.

Salvo que se describa específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, se entiende que la sustitución puede ser en cualquier átomo del grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitar, sales de ácidos minerales, tales como hidroclouros; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitar, mesilato, esilato, tosilato, besilato, brosilato, canforsulfonato, hidrobromuro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, acetato, benzoato, fumarato, malato, maleato, oxalato, succinato y tartrato.

- 30 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término “hidrato” significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término “solvato” significa un solvato formado por la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en la presente memoria. El término “solvato” incluye hidratos (p. ej., monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

- 35 Como se usa en la presente memoria, “sustancialmente puro” significa suficientemente homogéneo para aparecer exento de impurezas fácilmente detectables determinadas por métodos de análisis convencionales tales como cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas (MS), usados por los expertos en la técnica para evaluar dicha pureza, o suficientemente puro de modo que la purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Los métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente químicamente puros son conocidos para los expertos en la materia. Sin embargo, un compuesto sustancialmente químicamente puro puede ser una mezcla de estereoisómeros. En dichos casos, la purificación adicional puede aumentar la actividad específica del compuesto.

- 45 Salvo que se indique específicamente otra cosa, cuando un compuesto puede tener formas tautómeras, regioisómeras y/o estereoisómeras alternativas, se pretende que todos los isómeros alternativos estén abarcados dentro del alcance del objeto reivindicado. Por ejemplo, cuando se describe que un compuesto tiene una de dos formas tautómeras, se pretende que ambos tautómeros estén abarcados en la presente memoria. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantiómeros puros o ser mezclas de estereoisómeros o diastereoisómeros.

- 50 Debe entenderse que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser la configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de los mismos.

Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) se pueden preparar usando sintones quirales o

reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa o por cristalización.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “enantioméricamente puro” o “enantiómero puro” indica que el compuesto comprende más de 75% en peso, más de 80% en peso, más de 85% en peso, más de 90% en peso, más de 91 % en peso, más de 92% en peso, más de 93% en peso, más de 94% en peso, más de 95% en peso, más de 96% en peso, más de 97% en peso, más de 98% en peso, más de 98,5% en peso, más de 99% en peso, más de 99,2% en peso, más de 99,5% en peso, más de 99,6% en peso, más de 99,7% en peso, más de 99,8% en peso o más de 99,9% en peso, del enantiómero deseado.

Cuando el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (p. ej., halogenoalquilo), pueden estar presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo, “halogenoalquilo” puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes.

En la descripción de la presente memoria, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y la estructura química, preferiblemente controla la estructura.

Como se usa en la presente memoria, “composición isotópica” se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado, y “composición isotópica natural” se refiere a la composición o abundancia isotópica que se encuentra de forma natural para un átomo dado. Los átomos que contienen su composición isotópica natural también se pueden denominar en la presente memoria átomos “no enriquecidos”. Salvo que se designe de otra forma, los átomos de los compuestos citados en la presente memoria se entiende que representan cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, salvo que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

Como se usa en la presente memoria, “isotópicamente enriquecido” se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. “Isotópicamente enriquecido” también se puede referir a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo.

Como se usa en la presente memoria, “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo dado en una molécula, en lugar de la abundancia isotópica natural del átomo. Por ejemplo, enriquecimiento de deuterio de 1% en una posición dada, significa que 1% de las moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural del deuterio es aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en la presente memoria se puede determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos por el experto en la materia, incluyendo espectrometría de masa y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Los “agentes anticancerígenos” se refieren a antimetabolitos (p. ej., 5-fluorouracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulos (p. ej., alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea y hidroxiurea), agentes de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatino, CI-973), antraciclinas (p. ej., doxubicina, daunorubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, idarubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de topoisomerasa (p. ej., etopósido, camptotecinas), agentes antiangiogénesis (p. ej., Sutent® y Bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de quinasa y tratamiento con radiación.

Los “agentes antiinflamatorios” se refieren a inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de citoquinas proinflamatorias (p. ej., moléculas anti-TNF, receptores de TNF solubles, e IL1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la prostaglandina sintasa (p. ej., salicilatos de colina y magnesio, ácido salicilalcohólico), inhibidores de COX-1 o COX-2), o agonistas del receptor glucocorticoide tal como corticoesteroides, metilprednisona, prednisona, o cortisona.

Como se usan en la presente memoria, las abreviaturas para cualesquiera grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, salvo que se indique otra cosa, están de acuerdo con su uso común o abreviaturas reconocidas incluyendo las abreviaturas encontradas en *J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A o abreviaturas establecidas por la Comisión de nomenclatura bioquímica IUPAC-IUB (véase, *Biochem.* 1972, 11:942-944).

B. Compuestos

En la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (I) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R¹ y R² se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R¹ y R² juntos forman =O, =S, =NR⁹ o =CR¹⁰R¹¹;

- (ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;
- (iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno;
- 5 (iv) R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o $-OR^8$; y
- (v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; y R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;
- 10 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo o alcoxi;
- R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;
- cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$ y $-R^xNR^{19}R^{20}$;
- cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$;
- 15 R^8 es alquilo, alqueno o alquino;
- R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;
- R^{10} es hidrógeno o alquilo;
- R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;
- 20 R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;
- R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:
- 25 (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o
- 30 (ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio, y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo;
- 35 R^{15} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;
- 40 R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo C_{2-6} , alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino;
- 45 R^{19} y R^{20} se seleccionan como sigue:
- (i) R^{19} y R^{20} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o
- (ii) R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

cada R^x es independientemente alquileo o un enlace directo;

R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o halogenoalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

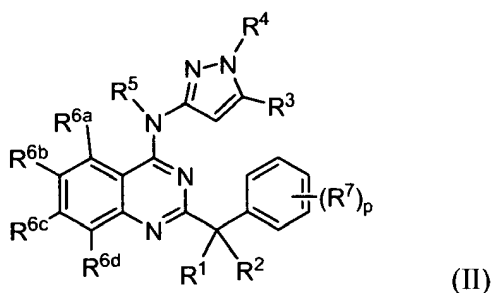
- 5 (i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o halogenoalquilo;
- (ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

n es 0-4;

- 10 p es 0-5; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (II)



o sus sales, solvatos o hidratos, farmacéuticamente aceptables en donde

- 15 R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:
- (i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;
- (ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;
- (iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno;
- 20 (iv) R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$ y R^2 es halógeno y $-OR^8$; y
- (v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_qR^{15}$ o $-R^{17}C(O)OR^{12}$, y R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;
- 25

R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $R^xS(O)_qR^v$, y $-R^xOR^{18}$;

- 30 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$;

R^8 es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;

R^{10} es hidrógeno o alquilo;

R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;

- 35 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo,

tioalquilo, heterociclilalquilo o $-C(O)NR^yR^z$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

(i) R^{13} es hidrógeno o alquilo, y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo, heterociclilalquilo, $-C(O)R^y$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^y$; o

5 (ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo, heterociclilalquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$;

10 R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino;

15 R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

cada R^x es independientemente alqueno o un enlace directo;

R^w es independientemente hidrógeno o alquilo;

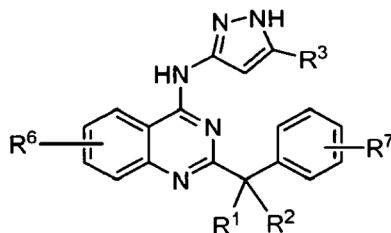
R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o halogenoalquilo;

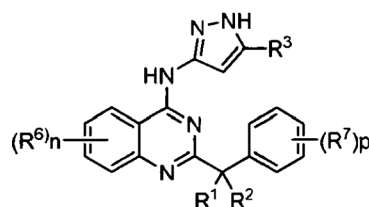
20 (ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III) o (IIIa)



(III) o



(IIIa)

o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^3 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o cicloalquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xS(O)_qR^y$ y $-R^xOR^{18}$;

30 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; p es 1 ó 2; y otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III), (IIIa) o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en donde

R^3 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o cicloalquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xS(O)_qR^y$ y $-R^xOR^{18}$;

35 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; y otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III), (IIIa) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo o cicloalquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, y $-R^xOR^{18}$;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

- 5 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III), (IIIa) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^{19}R^{20}$;

- 10 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; p es 1; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III), (IIIa) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, y $-R^xOR^{18}$;

- 15 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III), (IIIa) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^3 es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo;

- 20 cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xOR^{18}$;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III), (IIIa) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

- 25 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, y $-R^xOR^{18}$;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

- 30 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III), (IIIa) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$ y $-R^xNR^{19}R^{20}$;

- 35 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos alcoxi, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

- 40 (iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno; y

(iv) R^1 es alquilo, alquenoilo, alquinilo o cicloalquilo, en donde el alquilo, alquenoilo, alquinilo o cicloalquilo está sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o hidroxilo; y

(v) R^1 es halógeno, hidroxilo o amino; y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En otra realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos alcoxi, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno; y

(iv) R^1 es alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o hidroxilo; y

(v) R^1 es halógeno, hidroxilo o amino; y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$; y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos alcoxi, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno;

(iv) R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo y R^2 es halógeno, hidroxilo y alcoxi; y

(v) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino, alcóxicarbonilamino, o $-NHC(O)H$ y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, arilo o halogenoarilo.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos alcoxi, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno;

(iv) R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo y R^2 es halógeno, hidroxilo y alcoxi; y

(v) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino o alcóxicarbonilamino y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos alcoxi, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno;

(iv) R^1 es alquilo, cianoalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo y R^2 es halógeno, hidroxilo y alcoxi; y

(v) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino o alcóxicarbonilamino y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii) y (iv) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos alcoxi, o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman

dioxaciccloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno; y

(iv) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino o alcocarbonilamino y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo.

En una realización, R^1 y R^2 juntos forman =O.

5 En una realización, R^1 es halógeno y R^2 es halógeno o deuterio.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii) y (iv) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman =O;

(ii) R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxaciccloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno; y

10 (iv) R^1 es halógeno o hidroxilo y R^2 es hidrógeno o deuterio; donde las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i) y (ii) como sigue:

(i) R^1 y R^2 son ambos alcoxi o R^1 y R^2 , juntos forman =O; y

(ii) R^1 es hidroxilo, $-OR^{12}$ o $-NR^{13}R^{14}$; y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo;

15 R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

20 R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

(i) R^{13} es hidrógeno o alquilo, y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

25 (ii) R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo, en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio, y en donde el heterociclilo también está opcionalmente sustituido con oxo;

30 R^v es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o halogenoalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o halogenoalquilo;

35 (ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i) y (ii) como sigue:

40 (i) R^1 y R^2 son ambos alcoxi o R^1 y R^2 , juntos forman =O; y

(ii) R^1 es hidroxilo, $-OR^{12}$ o $-NR^{13}R^{14}$; y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo;

R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

45

seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

5 (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo, y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^y$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

10 (ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo, en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio, y en donde el heterociclilo está también opcionalmente sustituido con oxo;

R^v es alquilo, alqueno o alquino;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o halogenoalquilo;

15 R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o halogenoalquilo;

(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi; y

20 cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

En otra realización, R^{12} es hidrógeno o alquilo; R^{13} es hidrógeno o alquilo y R^{14} es alquilo, cicloalquilo, $-C(O)R^y$ o $-C(O)OR^w$, donde R^v y R^w son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En otra realización, R^{12} es hidrógeno o alquilo; R^{13} es hidrógeno o alquilo y R^{14} es alquilo, cicloalquilo o $-C(O)OR^w$, donde R^v y R^w son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

25 En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii) y (iii) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos alcoxi; y

(iii) R^1 es hidroxilo o alcoxi y R^2 es hidrógeno.

En una realización, R^1 y R^2 se seleccionan de (i) y (ii) como sigue:

30 (i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$; y

(ii) R^1 es hidroxilo o alcoxi y R^2 es hidrógeno.

En una realización, R^1 es $-OR^{12}$ o $-NR^{13}R^{14}$ y R^2 es hidrógeno, en donde R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^y$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

35 R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

40 (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^y$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

45 (ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio, y en donde el heterociclilo está también opcionalmente sustituido con oxo;

R^v es alquilo, alqueno o alquino;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o halogenoalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o halogenoalquilo;

- 5 (ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

- 10 En otra realización, R¹² es hidrógeno o alquilo; R¹³ y R¹⁴ se seleccionan como sigue: (i) R¹³ es hidrógeno o alquilo y R¹⁴ es alquilo, cicloalquilo o -C(O)OR^w; o (ii) R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo.

En otra realización, R¹² es hidrógeno o alquilo; R¹³ es hidrógeno o alquilo y R¹⁴ es alquilo, cicloalquilo, -C(O)R^v o -C(O)OR^w, donde R^v y R^w son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

- 15 En otra realización, R¹² es hidrógeno o alquilo; R¹³ es hidrógeno o alquilo y R¹⁴ es alquilo, cicloalquilo o -C(O)OR^w. En una realización, R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo.

En una realización, R¹ es hidrógeno o halógeno, y R² es halógeno. En una realización, R¹ es hidrógeno o fluoro, y R² es fluoro. En una realización, R¹ es fluoro y R² es fluoro.

- 20 En una realización, R¹ es hidroxilo, alcoxi, amino o alcóxicarbonilamino y R² es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo. En una realización, R¹ es hidroxilo o alcoxi y R² es hidrógeno. En una realización, R¹ es hidroxilo y R² es hidrógeno. En una realización, R¹ es alcoxi y R² es hidrógeno. En una realización, R¹ es hidroxilo, metoxi, amino o metóxicarbonilamino y R² es hidrógeno, fenilo o fluorofenilo.

En una realización, R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi. En otra realización, R³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo. En una realización, R³ es hidrógeno, alquilo o alcoxi. En otra realización más, R³ es hidrógeno o alquilo. En otra realización, R³ es hidrógeno o metilo. En una realización, R³ es hidrógeno, metilo o ciclopropilo.

- 25 En una realización, R³ es alquilo, cicloalquilo o ciano. En una realización, R³ es metilo, ciclopropilo o ciano. En una realización, R³ es alquilo o cicloalquilo. En una realización, R³ es metilo o ciclopropilo.

- 30 En una realización, cada R⁶ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo alqueno, alquino, halogenoalquilo, cicloalquilo y -OR¹⁸, donde R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; en donde R¹⁸ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q¹, cada Q¹ independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, ciano, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino.

- 35 En una realización, cada R⁶ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo alqueno, alquino, halogenoalquilo, hidroxialquilo; cicloalquilo, -R^xS(O)_qR^v y -OR¹⁸, donde R^x es un enlace directo o alqueno; R^v es hidrógeno o alquilo; q es 1 ó 2; R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; en donde R¹⁸ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q¹, cada Q¹ independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino.

- 40 En una realización, cada R⁶ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo y -OR¹⁸, donde R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, heterocicilalquilo o heterociclilo, en donde R¹⁸ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q¹, cada Q¹ independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino. En una realización, R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo C₂₋₆, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R¹⁸ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q¹, cada Q¹ independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino.

- 50 En una realización, cada R⁶ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo y -R^xOR¹⁸, donde R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R¹⁸ está opcionalmente sustituido con un grupo Q¹, donde Q¹ se selecciona de hidroxilo, ciano, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino. En una realización, R¹⁸ es hidrógeno o alquilo. En otra realización, R¹⁸ es hidrógeno o metilo.

En una realización, cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo o alcoxi. En

una realización, cada R^6 se selecciona independientemente de fluoro, yodo, metilo, trifluorometilo y $-OR^{18}$; donde R^{18} es hidrógeno, metilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, morfolinetilo, metoxietilo, *tert*-butiloxycarbonilmetilo, carboximetilo o piperidinilo.

- 5 En una realización, R^{6a} es hidrógeno o halógeno. En una realización, R^{6b} es hidrógeno o alcoxi. En una realización, R^{6c} es hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xS(O)_qR^v$, donde R^x es un enlace directo o alquileo; R^v es hidrógeno o alquilo; q es 1 ó 2; R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 , donde Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino. En una realización, R^{6c} es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi. En una realización, R^{6d} es hidrógeno o halógeno.
- 10 En una realización, R^{6a} es hidrógeno o halógeno. En una realización, R^{6b} es hidrógeno o alcoxi. En una realización, R^{6c} es hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xOR^{18}$; donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 , donde Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino. En una realización, R^{6c} es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi. En una realización, R^{6d} es hidrógeno o halógeno.
- 15 En una realización, R^{6a} es hidrógeno o halógeno. En una realización, R^{6a} es hidrógeno o fluoro. En una realización, R^{6b} es hidrógeno o metoxi. En una realización, R^{6c} es hidrógeno, fluoro, yodo, metilo, trifluorometilo o $-OR^{18}$; donde R^{18} es hidrógeno, metilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, morfolinetilo, metoxietilo, *tert*-butiloxycarbonilmetilo, carboximetilo o piperidinilo. En una realización, R^{6d} es hidrógeno o fluoro.
- 20 En una realización, cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$, donde R^w es hidrógeno o alquilo. En una realización, cada R^7 es independientemente fluoro o metoxi. En una realización, R^7 es halógeno. En una realización, R^7 es fluoro.

En una realización, R^x es un enlace directo. En una realización, n es 0-4. En una realización, n es 0, 1, 2 ó 3. En una realización, n es 1. En una realización, n es 0. En una realización, n es 2. En una realización, p es 0, 1 ó 2. En una realización, p es 1 ó 2. En una realización, p es 1.

- 25 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III) o (IIIa), en donde

R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii) y (iv) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$;

(ii) R^1 y R^2 , son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

- 30 (iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno; y

(iv) R^1 es hidroxilo, alcoxi, cianoalquilo, amino, alcoxycarbonilamino o $-NHC(O)H$, y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

- 35 cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo y $-R^xOR^{18}$; donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 , donde Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo o alcoxi; y

R^8 es alquilo, alquenoilo o alquinilo.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III) o (IIIa), en donde

- 40 R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii) y (iv) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$;

(ii) R^1 y R^2 , son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno; y

- 45 (iv) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino o alcoxycarbonilamino, y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo y $-R^xOR^{18}$; donde R^{18} es

hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 , Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxi o alcoxi; y

R^8 es alquilo, alquenoilo o alquínilo.

- 5 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III) o (IIIa), en donde R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), y (iii) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$;

(ii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno; y

(iii) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino, $-NHCH(O)$ o alcóxicarbonilamino, y R^2 es hidrógeno o alquilo;

- 10 R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xOR^{18}$ y $-R^xS(O)_qR^y$, donde R^x es un enlace directo o alquileo; R^y es hidrógeno o alquilo; q es 2; R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 , Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino;

- 15 R^7 es halógeno; y

p es 1.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III) o (IIIa), en donde

R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii) y (iii) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$;

- 20 (ii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno; y

(iii) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino, $-NHCH(O)$ o alcóxicarbonilamino, y R^2 es hidrógeno o alquilo;

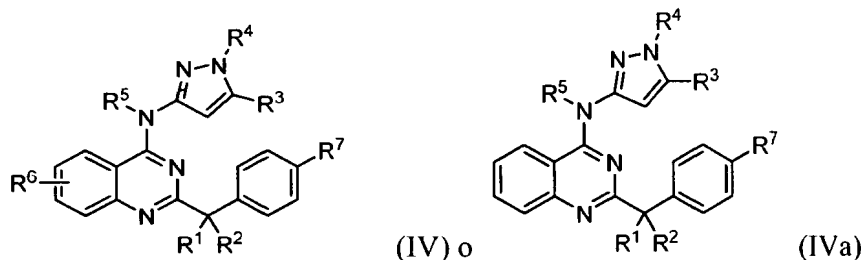
R^3 es hidrógeno o alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xOR^{18}$ y $-R^xS(O)_qR^y$, donde R^x es un enlace directo o alquileo; R^y es alquilo; q es 2; R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 , donde Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino;

- 25 R^7 es halógeno; y

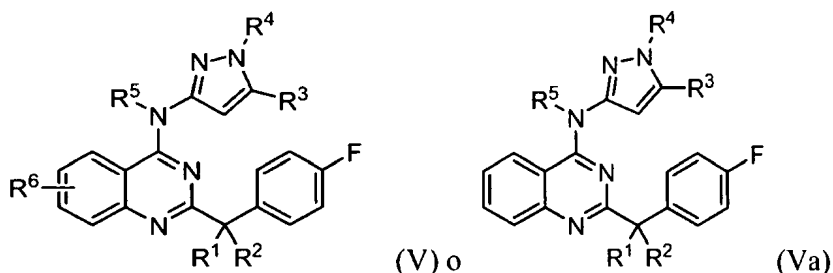
p es 1.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (IV) o (IVa)



- 30 o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En una realización, R^7 es halógeno. En una realización, R^7 es fluoro.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (V) o (Va)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (V) o (Va), en donde

5 R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), y (iii) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman =O;

(ii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno; y

(iii) R^1 es hidroxilo, alcoxi, amino, -NHCH(O) o alcóxicarbonilamino, y R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo; y

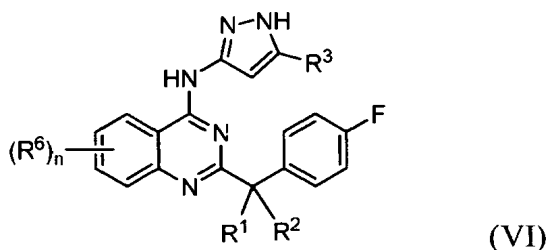
10 R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 se selecciona de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, - R^xOR^{18} y - $R^xS(O)_qR^v$, donde R^x es un enlace directo o alquilenos; R^v es alquilo; q es 2; R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 , donde Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino.

15

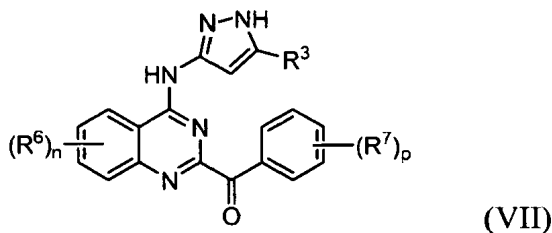
En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (VI)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En una realización, R^1 es hidroxilo, amino, alcoxi, o alcóxicarbonilamino; R^2 es hidrógeno, halógeno o halogenoarilo; cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, - $R^xS(O)_qR^v$ y - R^xOR^{18} ; donde R^x es un enlace directo o alquilenos; R^v es hidrógeno o alquilo; q es 1 ó 2; R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 seleccionado de hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino; n es 0 ó 1; y R^3 es hidrógeno o alquilo. En una realización, R^1 es hidroxilo; y R^2 es hidrógeno; n es 0, y R^3 es alquilo.

20

25 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (VII)



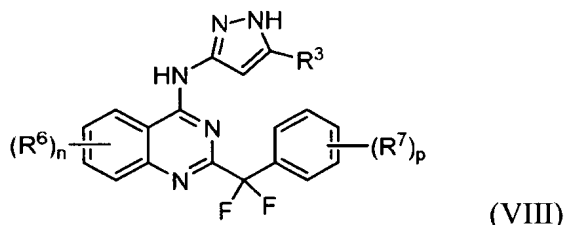
o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En una realización, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, - $R^xS(O)_qR^v$ y - R^xOR^{18} ; donde R^x es un enlace directo o alquilenos; R^v es hidrógeno o alquilo; q es 1 ó 2; donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; R^{18} está opcionalmente sustituido

30

con un grupo Q^1 seleccionado de hidroxilo, alcoxi, alcocixarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino; n es 0 ó 1; cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxi o alcoxi; p es 1; y R^3 es hidrógeno, alquilo o alcoxi.

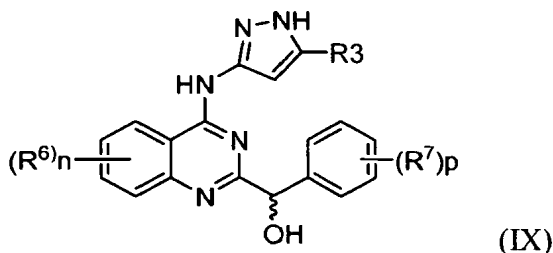
En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (VII) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde n es 0 y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (VIII)



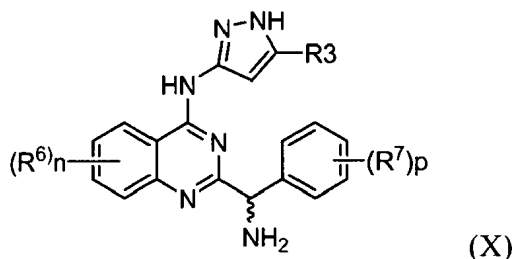
o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En una realización, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xOR^{18}$; donde R^x es un enlace directo o alquileo; R^v es hidrógeno o alquilo; q es 1 ó 2; donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 seleccionado de hidroxilo, alcoxi, alcocixarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino; n es 0 ó 1; cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxi o alcoxi; p es 1; y R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (IX)



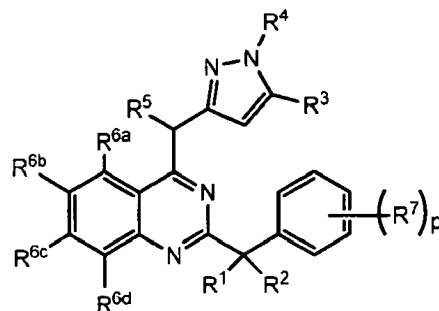
o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En una realización, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xOR^{18}$; donde R^x es un enlace directo o alquileo; R^v es hidrógeno o alquilo; q es 1 ó 2; donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 seleccionado de hidroxilo, alcoxi, alcocixarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino; n es 0 ó 1; cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxi o alcoxi; p es 1; y R^3 es hidrógeno o alquilo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (IX) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde R^3 es alquilo; R^7 es halógeno; n es 0 y p es 1.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (X)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En una realización, cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xOR^{18}$; donde R^x es un enlace directo o alquileo; R^v es hidrógeno o alquilo; q es 1 ó 2; donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; R^{18} está opcionalmente sustituido con un grupo Q^1 seleccionado de hidroxilo, alcoxi, alcocixarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino; n es 0 ó 1; cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxi o alcoxi; p es 1; y R^3 es hidrógeno o alquilo.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (XI)



(XI)

o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

- 5 (i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;
- (ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;
- (iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno; y
- 10 (iv) R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o $-OR^8$; y
- (v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;
- 15 R^3 es halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo o alcoxi;
- R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;
- R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, y $-R^xS(O)_qR^v$;
- 20 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$;
- R^8 es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;
- R^{10} es hidrógeno o alquilo;
- 25 R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;
- R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltilio;
- 30 R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:
- (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltilio; o
- 35

(ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio y en donde el heterociclilo está también opcionalmente sustituido con oxo;

R^{15} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^YR^Z$ o $-NR^YR^Z$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo C_{2-6} , alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino;

R^{19} y R^{20} se seleccionan como sigue:

(i) R^{19} y R^{20} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

(ii) R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

cada R^x es independientemente alquilenilo o un enlace directo;

R^v es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o halogenoalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o halogenoalquilo;

(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

p es 0-5; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2; con la condición de que cuando R^1 y R^2 juntos forman $=O$, entonces R^{6a} y R^{6d} son hidrógeno, R^{6b} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, y $-R^xS(O)_qR^v$, R^{6c} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, $-R^xNR^{19}R^{20}$, y $-R^xS(O)_qR^v$ y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En otra realización, cuando R^1 y R^2 juntos forman $=O$, entonces R^{6a} y R^{6d} son hidrógeno, R^{6b} y R^{6c} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, $-R^xNR^{19}R^{20}$, y $-R^xS(O)_qR^v$ y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En otra realización, cuando R^1 y R^2 juntos forman $=O$, entonces R^{6a} , R^{6b} y R^{6d} son hidrógeno, y R^{6c} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, $-R^xNR^{19}R^{20}$ y $-R^xS(O)_qR^v$ y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En otra realización, cuando R^1 y R^2 juntos forman $=O$, entonces R^{6a} , R^{6b} y R^{6d} son hidrógeno, y R^{6c} se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo e hidroxilo.

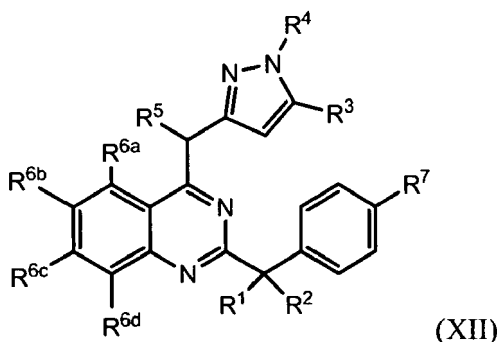
En otra realización, R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$ y $-R^xS(O)_qR^v$ con la condición de que cuando R^1 y R^2 juntos forman $=O$, entonces R^{6b} y R^{6d} son hidrógeno y R^{6c} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, y $-R^xS(O)_qR^v$, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En otra realización, R^{6a} , R^{6b} y R^{6d} son cada uno hidrógeno, y R^{6c} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, R^xOR^{18} , $-R^xNR^{19}R^{20}$ y $-R^xS(O)_qR^v$ y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En otra realización más, R^{6a} , R^{6b} y R^{6d} son cada uno hidrógeno y R^{6c} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o $-R^xOR^{18}$ y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En otra realización, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} son hidrógeno. En otra realización, p es 2 y cada R^7 se

selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxi. En otra realización más, p es 1 y R^7 es halógeno.

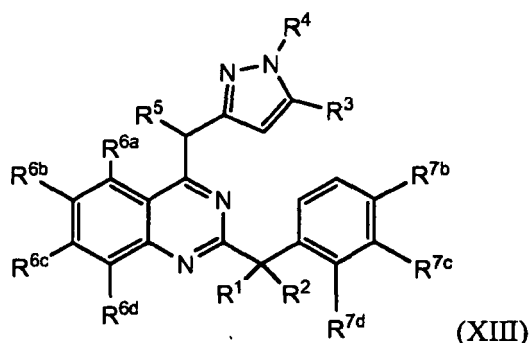
En una realización, R^{6a} y R^{6d} son hidrógeno y R^{6b} y R^{6c} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$ y $-R^xS(O)_qR^v$ con la condición de que cuando R^1 y R^2 juntos forman $=O$, R^{6c} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$ y $-R^xS(O)_qR^v$, donde las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (XII)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria. En una realización, R^7 es halógeno.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (XIII)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables,

donde R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

- (i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;
- (ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicicloalquilo;
- (iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno; y
- (iv) R^1 es alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o $-OR^8$; y
- (v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;

R^3 es halógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$ y $-R^xS(O)_qR^v$;

R^{7b} , R^{7c} y R^{7d} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo y $-R^xOR^w$;

R^8 es alquilo, alqueno o alquino;

R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;

5 R^{10} es hidrógeno o alquilo;

R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;

10 R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo;

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

15 (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo; o

20 (ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo, y en donde el heterociclilo también está opcionalmente sustituido con oxo;

25 R^{15} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo;

30 R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo C_{2-6} , alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, arilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino;

35 R^{19} y R^{20} se seleccionan como sigue:

(i) R^{19} y R^{20} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

(ii) R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

40 cada R^x es independientemente alqueno o un enlace directo;

R^v es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o halogenoalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o halogenoalquilo;

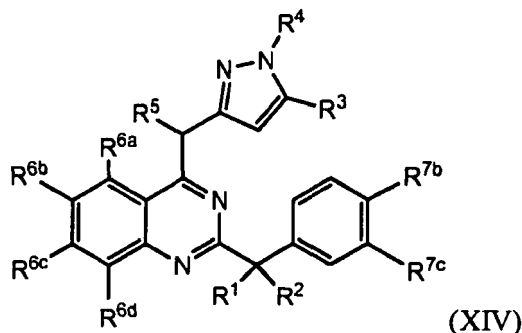
45 (ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

p es 0-5; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2; y con la condición de que cuando R^1 y R^2 juntos forman $=O$, entonces ni R^{7c}

ni R^{7d} es $-OR^w$. En una realización, R^{7d} es hidrógeno. En una realización, R^{7d} es hidrógeno y R^{7b} y R^{7c} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo y $-R^xOR^w$. En otra realización, R^{7b} es halógeno, R^{7b} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo y $-R^xOR^w$, y R^{7c} es hidrógeno. En otra realización, R^{7c} y R^{7d} son hidrógeno.

5 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (XIV)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

10 (ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno; y

15 (iv) R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o $-OR^8$; y

20 (v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6d} son hidrógeno;

25 R^{6c} es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonylalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi o alcoxialcoxi,

R^{7b} es halógeno y R^{7c} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxi;

R^8 es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;

R^{10} es hidrógeno o alquilo;

30 R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;

35 R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilio;

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

(i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

- cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^y$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o
- (ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio y en donde el heterociclilo también está opcionalmente sustituido con oxo;
- R^{15} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, de 1 a 4, en una realización, de 1 a 3, en una realización, 1, 2 ó 3, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;
- cada R^x es independientemente alqueno o un enlace directo;
- R^v es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;
- R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o halogenoalquilo;
- R^y y R^z se seleccionan como sigue:
- (i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o halogenoalquilo;
- (ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi; con la condición de que cuando R^3 es hidrógeno, R^{6c} no es halógeno.
- En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (XIV) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde
- (i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;
- (ii) R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;
- (iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno; y
- (iv) R^1 es halógeno, hidroxilo y R^2 es hidrógeno o deuterio;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, hidroxilo o alcoxi;
- R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;
- R^{6a} , R^{6b} , R^{6d} son hidrógeno;
- R^{6c} es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi o alcoxialcoxi,
- R^{7b} es halógeno y R^{7c} es hidrógeno;
- con la condición de que cuando R^3 es hidrógeno, R^{6c} no es halógeno.
- En otra realización, R^3 es halógeno, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, hidroxilo o alcoxi. En otra realización más, R^3 es alquilo, cicloalquilo o alcoxi. En otra realización, R^{6c} es hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi o alcoxialcoxi. En otra realización, R^{6c} es hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, metoxi, etoxi, propiloxi, hidroxipropiloxi, hidroxietoxi, hidroximetoxi, metoximetoxi o metoxietoxi. En otra realización más, R^{6c} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialcoxi o alcoxialcoxi.
- En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto seleccionado de
- (4-cloroquinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona;
- (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona;

- (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(2-metoxifenil)metanona;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
- 5 2-(fluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil) quinazolin-4-amina;
 3-(2-(4-fluorobenzil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo;
- 10 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(amino(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo;
 (5-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
- 15 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il);
 (7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 20 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 25 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (4-fluorofenil)(7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-fluorofenil)(7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
- 30 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-8-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-ol;
- 35 (4-fluorofenil)(7-hidroxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol;
 2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)etanol;

- 3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)propan-1-ol;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-2-il)metanol;
 (4-fluorofenil)(7-(2-metoxietoxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acetato de terc-butilo;
 5 ácido 2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acético;
 éster metílico del ácido {(4-fluoro-fenil)-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-quinazolin-2-il]-metil}-carbámico; y
 bis-(4-fluoro-fenil)-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-quinazolin-2-il]-metanol.
- En una realización, en la presente memoria se proporciona un compuesto seleccionado de
 (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-4H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metilcarbamato de metilo;
 10 (R,S)-(4-fluorofenil)(8-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 (R,S)-(7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)bis(4-fluorofenil)metanol;
 (2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il)metanol;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(metilsulfonilmetil)quinazolin-4-amina;
 15 2-(Difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-(etoximetil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (R,S) (7-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona
 (R,S)-(6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 20 (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-bromoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 2-(2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 25 (R,S)-(8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (R,S)-(2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 (3-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 N-((4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)formamida;
 30 (R,S)-(3,4-difluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 (3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 3-(4-fluorofenil)-3-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)propanonitrilo;
 2-(ciclopropilamino)(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(1-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 35 2-(3-amino-1-(4-fluorofenil)propil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (R,S)(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol-1-*d*;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;

(R,S)-(4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;

(4-Fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;

(4-fluoro-3-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;

(4-fluoro-3-hidroxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona; y

- 5 acetato de (R,S)-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)fenol.

También se proporcionan en la presente memoria análogos isotópicamente enriquecidos de los compuestos proporcionados en la presente memoria. El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteración) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), farmacodinámica ("PD"), y perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et. al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et. al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon et. al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et. al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et. al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

- 15 El enriquecimiento isotópico de un fármaco se puede usar, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la semivida de un fármaco original, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, y/o (6) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para la terapia de combinación, sea o no intencionada la terapia de combinación.

- 20 La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos a menudo da como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético ("KIE"). Por ejemplo, si se rompe un enlace C-H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía del estado de transición), la sustitución de ese hidrógeno por deuterio producirá una disminución en la velocidad de reacción y el procedimiento se ralentizará. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético del deuterio ("DKIE"). (Véase, p. ej., Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

- 25 El tritio ("T") es un isótopo radiactivo del hidrógeno, usado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y productos radiofarmacéuticos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se encuentra de forma natural en el entorno en concentraciones muy bajas, lo más comúnmente se encuentra como T₂O. El tritio se desintegra lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa exterior de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, aunque debe ser ingerido en grandes cantidades para suponer un riesgo importante para la salud. Cuando se compara con el deuterio, hay que consumir una cantidad menor de tritio antes de alcanzar un nivel peligroso. La sustitución de hidrógeno por tritio ("T") da como resultado un enlace más fuerte que con el deuterio y produce efectos isotópicos numéricamente mayores. Igualmente, la sustitución de otros elementos por isótopos incluyendo, pero sin limitar, carbono por ¹³C o ¹⁴C, azufre por ³³S, ³⁴S o ³⁶S, nitrógeno por ¹⁵N, y oxígeno por ¹⁷O o ¹⁸O, proporcionará efectos isotópicos cinéticos similares.

C. Formulación de composiciones farmacéuticas

- 40 En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I, como un principio activo, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptable; en combinación con un vehículo, soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

- 45 El compuesto proporcionado en la presente memoria se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos proporcionados en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I, se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada, incluyendo liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y formas farmacéuticas de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas se pueden preparar según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

- 50 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración oral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptable; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración parenteral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptable; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración tópica, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptable; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar en una forma farmacéutica unitaria o forma farmacéutica múltiple. Una forma farmacéutica unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un principio(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma farmacéutica unitaria incluyen una
15 ampolla, jeringa y comprimido y cápsula envasados individualmente. Una forma farmacéutica unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un envase individual para administrar en formas farmacéuticas unitarias separadas. Los ejemplos de una forma farmacéutica múltiple incluyen un vial, botella de comprimidos o cápsulas o botella de mililitros o litros.

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar una vez o múltiples veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación exacta y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso y afección que se está tratando en el paciente, y se puede determinar de forma empírica usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de ensayos in vivo o in vitro o datos de diagnóstico. Además se entiende que para cualquier individuo particular, se deben ajustar los regímenes de
25 dosificación específicos a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

En una realización, la dosis terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg al día de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas deben proporcionar una dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg del compuesto. En algunas
30 realizaciones, las formas farmacéuticas unitarias se preparan para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg del principio activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma farmacéutica unitaria. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas unitarias se preparan para proporcionar aproximadamente 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250
35 mg, 500 mg, 1000 mg o 2000 mg del principio activo esencial.

Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Como se usa en la presente memoria, la
40 administración oral incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero sin limitar, comprimidos, comprimidos bucodispersables, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, pelets, gomas de mascar medicinales, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, disoluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, rociados, elixires y jarabes. Además del o de los principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más
45 vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitar, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorante, agentes edulcorantes y agentes de sabor.

Los aglutinantes y granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero sin limitar, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (p. ej., STARCH 1500); gelatina; azúcares
50 tales como sacarosas, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC),
55 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitar, talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en la composición farmacéutica proporcionada
60 en la presente memoria.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitar, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Algunos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en suficiente cantidad, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos prensados que permiten la disgregación en la boca por masticación. Dichos comprimidos prensados se pueden usar como comprimidos masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitar, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato cálcico; celulosa microcristalina, tal como glicolato sódico de almidón, poliacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidones pregelatinizados; arcillas; alginatos; y mezclas de los mismos. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación, y lo puede discernir fácilmente el experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitar, estearato cálcico; estearato magnésico; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina, sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril-sulfato sódico; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de cinc; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA), y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. de Boston, MA), talco exento de asbestos. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes certificados y aprobados, FD&C solubles en agua y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas colorantes, y mezclas de los mismos. Una laca colorante es una combinación por adsorción de un colorante soluble en agua en un óxido de un metal pesado hidratado, que da como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes de sabor incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábica, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico (TWEEN[®] 20), monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 (TWEEN[®] 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabén, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y éter de laurilo y polioxietileno. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos usados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico.

Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar como comprimidos prensados, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos prensados múltiples, o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con recubrimiento de azúcar o comprimidos con recubrimiento de película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos prensados recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo así los principios activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero sin limitar, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, lacas, laca amoniada, y acetato-ftalatos de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos prensados rodeados de un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso enmascarando sabores u olores inaceptables y protegiendo los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos prensados que están cubiertos con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero sin limitar, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000, y acetato-ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte algunas características generales como el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos prensados múltiples son comprimidos prensados hechos por más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas, y comprimidos recubiertos-prensados y recubiertos-secos.

Las formas farmacéuticas de comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en forma de polvo, cristalino o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente memoria, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o

colorantes. Los agentes de sabor y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que se pueden hacer de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de carga seca (DFC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, que encierran completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular, blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cápsulas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son como los descritos en la presente memoria, incluyendo metil y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente memoria, se pueden encapsular en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen disoluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas disoluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. n° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir, como saben los expertos en la técnica, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, disoluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en otro líquido, que puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y un conservante. Las disoluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable tal como di(alquil inferior)acetal de un (alquil inferior)-aldehído, p. ej., dietilacetal del acetaldehído; y un disolvente miscible con el agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son disoluciones hidroalcohólicas, transparentes y edulcoradas. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una disolución de polietilenglicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para medirlo de forma conveniente para la administración.

Otras formas farmacéuticas líquidas o semisólidas útiles incluyen, pero sin limitar, las que contienen el o los principios activos proporcionados en la presente memoria, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter dimetilico del polietilenglicol-350, éter dimetilico del polietilenglicol-550, éter dimetilico del polietilenglicol-750, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hiroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar en forma de gránulos o polvos efervescentes o no efervescentes, para reconstituir en una forma farmacéutica líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y de sabor se pueden usar en todas las formas farmacéuticas anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden coformular con otros principios activos que no perjudiquen la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden administrar por vía parenteral por inyección, infusión o implante, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden formula en cualquier forma

farmacéutica adecuada para la administración parenteral, incluyendo disoluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para disoluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos para el experto en la técnica de ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes).

Las composiciones farmacéuticas dirigidas a la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitar, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el desarrollo de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes de espesamiento, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero sin limitar, agua, disolución salina, disolución salina fisiológica o disolución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero sin limitar, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles con el agua incluyen, pero sin limitar, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (p. ej., polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero sin limitar, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p. ej., cloruro de bencetonio), metil y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero sin limitar, cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero sin limitar, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los anestésicos locales incluyen, pero sin limitar, hidrocloreuro de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son como los descritos en la presente memoria, incluyendo carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, que incluyen monolaurato de sorbitán polioxietilénico, monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero sin limitar, EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero sin limitar, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero sin limitar, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, éter sulfobutílico de β -ciclodextrina, y éter sulfobutílico de 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular para la administración de dosificación individual o múltiple. Las formulaciones de dosificación individuales se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple pueden contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como disoluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles, para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para la administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica exterior que es insoluble en fluidos corporales, pero permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a través de ella.

Las matrices interiores adecuadas incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo) o poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona-carbonato, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de

ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado.

- 5 Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, cauchos de epiclorhidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

Administración tópica

- 10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía tópica en la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, como se usa en la presente memoria, incluye administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

- 15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración tópica para efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, disoluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos pulverulentos, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

- 20 Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables para usar en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero sin limitar, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lipoprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o microaguja o inyección sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

- 30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de pomadas, cremas y geles. Los vehículos para pomada adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarbonados, incluyendo, manteca, manteca benzoïnada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxiestearina y lanolina anhidra; vehículos eliminables con agua, tales como pomada hidrófila; vehículos de pomada solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares; vehículos para emulsión, sea emulsiones de agua en aceite (AG/AC) o emulsiones de aceite en agua (AC/AG), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes). Estos vehículos son emolientes pero en general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

- 40 La base de crema adecuada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos para crema pueden ser lavables con agua, y contener una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite se llama también la fase "interna", que en general está comprendida por vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera a la fase de aceite en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionantes en una formulación en crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

- 45 Los geles son sistemas de tipo suspensión, semisólidos. Los geles de una fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de forma uniforme por todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y poli(alcohol vinílicos); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como tragacanto y goma de xantano; alginato sódico; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

- 55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o prevaginal, en forma de supositorios, pesarios, catéter, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, escayolas, anticonceptivos, pomadas, disoluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizadores o enemas. Estas formas farmacéuticas se pueden fabricar usando procedimientos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para insertar en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales pero funden o se ablandan a la temperatura corporal para liberar el o los principios activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los supositorios rectales y vaginales incluyen base o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que producen un punto de fusión cercano a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; y antioxidantes como se describen en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitar, manteca de cacao (aceite de theobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles tales como poli(alcohol vinílico), metacrilato de hidroxietilo, poli(ácido acrílico); gelatina glicerina. Se pueden usar combinaciones de diferentes vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar por el método de compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal o vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía oftálmica en forma de disoluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, disoluciones de formación de geles, polvos para disoluciones, geles, insertos oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o disolución para suministrar usando un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar en forma de un polvo seco para insuflación, solo o combinado con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo chitosán o ciclodextrina.

Las disoluciones o suspensiones para usar en un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación prolongada del principio activo proporcionado en la presente memoria, un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico y un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden micronizar a un tamaño adecuado para el suministro por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar usando un método de molienda conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda en molino de chorro en espiral, molienda en molino de chorro en lecho fluidizado, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por atomización.

Las cápsulas, blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como *L*-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trealosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aroma adecuado, tal como mentol o levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración tópica se pueden formular para la liberación inmediata o modificada, incluyendo la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Como se usa en la presente memoria, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la que la velocidad o el sitio de liberación del o de los principios activos es diferente del de la forma farmacéutica inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen formas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada, y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos para el experto en la técnica, incluyendo, pero sin limitar, dispositivos de liberación controlada con matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de multicapas, microesferas, liposomas, y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del o de los principios activos también se puede modificar variando el tamaño de partículas y el polimorfismo del o de los principios activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero sin limitar, los descritos en las patentes de EE.UU. n° 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543;

5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada con matriz conocido para los expertos en la técnica (véase, Takada et al., en *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*; Vol 2, Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, o polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros naturales y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para la formación de una matriz erosionable incluyen, pero sin limitar, quitina, chitosán, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobbilla, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); poli(acetato de vinilo); ésteres de ácido graso y glicerol; poliacrilamida; poli(ácido acrílico); copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(metacrilato de 2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico); y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El o los principios activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para usar como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero sin limitar, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho de butilo, cauchos de epíclorhidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona-carbonato; y polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, por el tipo de polímero usado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partículas del polímero y/o el o los principios activos, la relación del o de los principios activos frente al polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden preparar por métodos conocidos para el experto en la técnica, incluyendo la compresión directa, granulación en seco o en húmedo seguida de compresión, granulación en fundido seguida de compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada osmóticos

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se puede fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótico, incluyendo el sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el o los principios activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso, de modo que produzca la liberación de fármaco por extrusión a través del o de los puertos de suministro.

Además del o de los principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico opcionalmente incluye un agente osmótico, que crea una fuerza directora para el transporte de agua desde el entorno de uso al núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos que son polímeros hidrófilos que se hinchan en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyen, pero sin limitar, polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato cálcico, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, poli(alcohol

vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato sódico de almidón.

La otra clase de agentes osmóticos son osmógenos que son capaces de embeber agua para afectar al gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento que rodea. Los osmógenos adecuados incluyen, pero sin limitar, sales inorgánicas, tales como sulfato magnésico, cloruro cálcico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, fosfatos potásicos, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, cloruro potásico, y sulfato sódico; azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trealosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden usar agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en cómo de rápido el o los principios activos son suministrados inicialmente en la forma farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar azúcares amorfos, tales como MANNAGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar un suministro más rápido durante el primer par de horas para producir inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma gradual y continua la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En este caso, el o los principios activos se liberan a una velocidad tal para sustituir la cantidad de principio activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como se describen en la presente memoria, para potenciar el rendimiento de la forma farmacéutica o promover la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diferentes calidades de derivados acrílicos, vinílicos, éteres, poliamidas, poliésteres y celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de hacerse insolubles en agua por alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificada, no plastificada y reforzada, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etilcarbamato de Ca, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo y CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de Ca, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, p-toluenosulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarroilla, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, colágeno, gelatina, polialquenos, poliésteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(ésteres y éteres de vinilo), ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en donde los poros están sustancialmente llenos de un gas y no son mojados por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.798.119. Dicha membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua típicamente está compuesta de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de poli(ácido acrílico), poliésteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), poli(ésteres y éteres de vinilo), ceras naturales y ceras sintéticas.

El o los puertos de suministro en la membrana semipermeable pueden formarse después de recubrimiento por perforación mecánica o con láser. El o los puertos de suministro también se pueden formar en el sitio por erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una parte más fina de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el procedimiento de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descritos en las patentes de EE.UU. n.º 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del o de los principios activos liberados y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente por el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales adicionales como se describen en la presente memoria, para promover el rendimiento o procesamiento de la formulación.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por el experto en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes; Santus and Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development*

and *Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el o los principios activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, la patente de EE.UU. n° 5.612.059 y WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas de liberación controlada AMT se pueden preparar según procedimientos y técnicas convencionales conocidos por el experto en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y un procedimiento de recubrimiento por inmersión.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el o los principios activos, una hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de multipartículas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar como dispositivo de liberación controlada de multipartículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pelets, en el intervalo de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas se pueden hacer por los procedimientos conocidos por el experto en la materia, incluyendo la granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, fusión-congelación, y recubrimiento por pulverización de núcleos semilla. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Se pueden mezclar otros excipientes o vehículos descritos en la presente memoria con las composiciones farmacéuticas para ayudar al procesamiento y formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de multipartículas o se pueden recubrir mediante diferentes materiales formadores de películas, tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua y solubles en agua. Las multipartículas se pueden procesar además como una cápsula o un comprimido.

4. Suministro dirigido

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también se pueden formular para ser dirigidas a un tejido, receptor u otra área del cuerpo particular del sujeto que se va a tratar, e incluyen sistemas de suministro de liposomas, eritrocitos liberados y basados en anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, las patentes de EE.UU. n° 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

D. Evaluación de la actividad de los compuestos

Están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos convencionales para el ensayo de compuestos, para identificar aquellos que tienen actividades biológicas que modulan la actividad de las quinasas JAK, incluyendo quinasas JAK naturales y mutantes. Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, véase, Fabian et al., *Nature Biotechnology* 2005, 23,329-336, ensayos de incorporación de radiactividad, así como una variedad de ensayos basados en células.

Las metodologías de ensayo basadas en células de ejemplo incluyen la medición de la fosforilación de STAT5A, por ejemplo por ELISA o la medición de la proliferación de líneas celulares de leucemia tales como TF-1 o HEL-2, por ejemplo, por incorporación de BrdU, por tinción fluorescente o por un ensayo de indicador activado por el factor de transcripción STAT5. Las células útiles en los ensayos incluyen células con JAK natural tales como TF-1 o JAK mutado tales como la línea celular HEL-2 que expresa una JAK2 constitutivamente activa que lleva la mutación V617F. Las células adecuadas incluyen las obtenidas por cultivo celular a partir de muestras del paciente, así como células obtenidas usando técnicas de biología molecular rutinarias, p. ej. transducción retroviral, transfección, mutagénesis, etc.

E. Los compuestos y las composiciones para usar en los métodos

También se proporcionan en la presente memoria compuestos y composiciones, o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para usar en métodos para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno que es mediado o afectado de otra forma por la vía de la quinasa JAK, incluyendo la actividad de la quinasa JAK2, o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que son mediados o afectados de otra forma por la vía de la quinasa JAK, incluyendo la actividad de la quinasa JAK2. La quinasa JAK puede ser la forma natural y/o mutante de la quinasa JAK2. De acuerdo con la descripción anterior, dichas enfermedades o trastornos incluyen sin limitación: trastornos mieloproliferativos, como la policitemia vera (PCV), trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática (IMF); leucemia tales como leucemia mieloide incluyendo leucemia mieloide crónica (LMC), formas resistentes a imatinib de la LMC, leucemia mieloide aguda (LMA), y un subtipo de LMA, leucemia megacarioblástica

- aguda (LMCA); enfermedades linfoproliferativas tales como mieloma; cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, tumor cerebral, cáncer de páncreas y carcinoma renal; y enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con la disfunción inmunitaria, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, la diabetes de tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica de (EPOC) y síndrome del ojo seco (o queratoconjuntivitis seca (KCS)).
- En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria los compuestos y composiciones descritos, o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para usar en métodos para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos mieloproliferativos, tales como la policitemia vera (PCV), trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática (MFI) y síndrome hipereosinófilo (HES); leucemia tales como leucemia mieloide incluyendo leucemia mieloide crónica (LMC), formas resistentes a imatinib de la LMC, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y un subtipo de LMA, leucemia megacarioblástica aguda (LMCA); enfermedades linfoproliferativas tales como mieloma; cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, cáncer de pulmón, tumor cerebral, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, carcinoma renal, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, melanoma; y enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con la disfunción inmunitaria, inmunodeficiencia o inmunomodulación, tales como rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal; enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes de tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, miastenia grave, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica de (EPOC), enfermedades inflamatorias del ojo incluyendo conjuntivitis, uveítis, iritis, escleritis, enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio incluyendo el tracto respiratorio superior, tal como rinitis y sinusitis y enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio inferior incluyendo bronquitis; miopatía inflamatoria tal como miocarditis, otras enfermedades inflamatorias tales como lesiones de reperusión isquémica relacionadas con un suceso isquémico inflamatorio tal como un accidente cerebrovascular o parada cardíaca, y otras afecciones inflamatorias tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y septicemia.
- En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos mediados por JAK incluyen fibrosis y esclerodermia. En algunas realizaciones, las enfermedades mediadas por JAK incluyen enfermedades víricas, tales como virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis (hepatitis B o hepatitis C), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico de células T humano (HTLV-1), virus varicela-zóster y papilomavirus humano (HPV).
- F. Terapia de combinación
- Además, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos, isómeros y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables proporcionados en la presente memoria, incluyendo las composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, se pueden usar en una amplia variedad de terapias de combinación para tratar las afecciones y enfermedades descritas antes. Por lo tanto, también se contempla en la presente memoria el uso de compuestos, isómeros y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables proporcionados en la presente memoria, en combinación con otros agentes farmacéuticos activos para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente memoria.
- En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen, sin limitación, agentes anticancerígenos, incluyendo agentes quimioterapéuticos y agentes antiproliferativos; agentes antiinflamatorios y agentes inmunomoduladores o agentes de inmunosupresión.
- En algunas realizaciones, los agentes anticancerígenos incluyen antimetabolitos (p. ej., 5-fluorouracilo, citarabina, metotrexato, fludarabina y otros), agentes antimicrotúbulos (p. ej., alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxourea), agentes de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino y CI-973), antraciclinas (p. ej., doxorubicina y daunorubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, idarubicina, adriamicina y daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., etopósido y camptotecinas), agentes anti-angiogénesis (p. ej., Sutent®, sorafenib y bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos (p. ej., fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de quinasa (tales como imatinib) y tratamiento de radiación.
- En algunas realizaciones, los agentes antiinflamatorios incluyen inhibidores de metaloproteasa de la matriz, inhibidores de citoquinas proinflamatorias (p. ej., moléculas anti-TNF, receptores solubles de TNF, e IL1), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la prostaglandina sintasa (p. ej., salicilato de colina y magnesio y ácido salicílico), inhibidores de COX-1 o COX-2, o agonistas del receptor de glucocorticoides tales como corticoesteroides, metilprednisona, prednisona o cortisona.

El compuesto o composición proporcionados en la presente memoria o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar simultáneamente, antes o después de administración de uno o más de los agentes anteriores.

- 5 También se proporcionan el compuesto o composición proporcionados en la presente memoria o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, y uno o más de los agentes anteriores.

También se proporciona una terapia de combinación que trata o previene el inicio de los síntomas o complicaciones asociadas del cáncer y enfermedades y trastornos relacionados, que comprende administra a un sujeto que lo necesite, uno de los compuestos o composiciones descritos en la presente memoria o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes anticancerígenos.

10 G. Preparación de compuestos

Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en la presente memoria están disponibles en fuentes comerciales o por procedimientos de la bibliografía (p. ej., March Advanced *Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (1992) 4th Ed.; Wiley Interscience, New York). Todos los compuestos disponibles en el comercio se usaron sin más purificación salvo que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (^1H) a 300 MHz se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 300. Los picos significativos se han tabulado y típicamente incluyen: número de protones y multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s. an., singlete ancho). Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ) con respecto al tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron como espectros de masas de ionización por electropulverización (ESI), que se registraron en un instrumento de HPLC/MS Shimadzu usando condiciones de fase inversa (acetoniitrilo/agua, ácido acético al 0,05%). La HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo típicamente usando un sistema de HPLC Varian equipado con una columna de fase inversa Phenomenex de fenilhexilo, una Phenomenex Luna C18, o una Varian Pursuit de difenilo; las condiciones de elución típicas usaban un gradiente que contenía una composición creciente de codisolvente orgánico (HOAc/ CH_3CN al 0,05% o HOAc/MeOH al 0,05%) a codisolvente acuoso (HOAc ac. al 0,05%). La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo de forma manual, típicamente siguiendo el procedimiento publicado para la cromatografía ultrarrápida (Still et al. (1978) *J. Org. Chem.* 43:2923), o un sistema automático (por ejemplo, Biotage SP instrument), usando columnas de gel de sílice previamente empaquetadas.

Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o otras variables de las fórmulas representadas están permitidas solo si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables en condiciones estándar.

Los expertos en la técnica apreciarán que en el procedimiento descrito a continuación, puede ser necesario que los grupos funcionales de los compuestos intermedios estén protegidos por grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o diarilalkilsililo (p. ej., t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas convencionales, que son bien conocidas para los expertos en la técnica y como se describe en la presente memoria. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience.

Un experto en la técnica podrá determinar fácilmente que elecciones de cada sustituyente son posibles para las condiciones de reacción de cada esquema. Además, los sustituyentes se seleccionan de componentes como se especifican en la memoria descriptiva anterior, y pueden estar unidos a materiales de partida, compuestos intermedios y/o productos finales de acuerdo con esquemas conocidos para los expertos en la técnica.

También será evidente que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden existir como uno o más isómeros, es decir isómeros E/Z, enantiómeros y/o diastereoisómeros.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en general como se representa en los siguientes esquemas salvo que se indique otra cosa, los diferentes sustituyentes se definen en otra parte en la presente memoria.

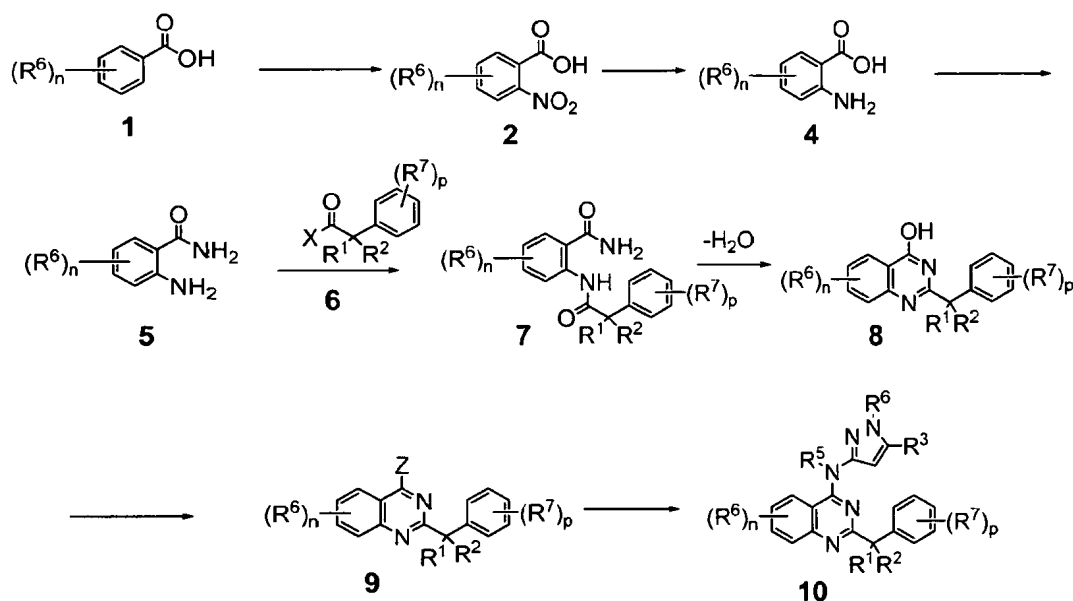
En la presente memoria se usan las abreviaturas y acrónimos convencionales como se definen en *J. Org. Chem.* 200772(1): 23A-24A. Otras abreviaturas y acrónimos usados en la presente memoria son como sigue:

DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina

EDCI	hidrocloruro de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero bovino fetal
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOAc	ácido acético
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
MeOH	metanol
TEA	triethylamina
Tritilo	trifenilmetilo

Los compuestos proporcionados en la presente memoria se sintetizan de acuerdo con los siguientes esquemas y descripciones. El esquema 1 ilustra una ruta general para compuestos intermedios y compuestos sintéticos clave proporcionados en la presente memoria por las antranilimidias sustituidas 5. Partiendo de un ácido benzoico sustituido, la nitración en condiciones convencionales, por ejemplo, tratamiento con ácido nítrico en condiciones ácidas con calentamiento si es necesario, proporciona el correspondiente ácido nitrobenzoico 2, que se separa de cualquier regioisómero no deseado por cromatografía o cristalización. La reducción del grupo nitro en condiciones convencionales, por ejemplo, usando hidrógeno gaseoso y catalizador de metal noble en un disolvente como agua, un alcohol inferior, EtOAc o DMF; Sn o Fe metálico en condiciones ácidas; o SnCl₂ en un disolvente tal como EtOH o DMF, da el correspondiente ácido antranílico 4. La conversión del grupo carboxilo de 4 al grupo carboxamida de 5 se lleva a cabo por cualquiera de una variedad de métodos convencionales, incluyendo el tratamiento con amoníaco o cloruro amónico, en presencia de reactivos de acoplamiento tales como HATU, EDCI, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio, diciclohexilcarbodiimida, y similares, o alternatively, por el cloruro de ácido por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo o similares, seguido de la adición de una forma adecuada de amoníaco, tal como amoníaco en MeOH o hidróxido amónico. La antranilamida 5 después se condensa con un derivado de ácido carboxílico activado de forma adecuada 6 seguido de ciclación deshidratante, promovida, por ejemplo, con calor o con TMSCl en presencia de una base amina terciaria tal como TEA, DIEA o piridina para formar las 4-hidroxiquinazolininas 8. El grupo hidroxilo de la 4-hidroxiquinazolinina 8 después se convierte en un grupo lábil. Los ejemplos de esta transformación incluyen el tratamiento con un agente de halogenación tal como haluro de fosforilo para producir la quinazolinina 9 (Z = halógeno), o con un cloruro de sulfonilo para producir la quinazolinina 9 (Z = un derivado de sulfonilo), o con un agente de halogenación seguido de un mercaptano orgánico seguido de oxidación de azufre para producir el compuesto 7 (Z = un derivado de sulfonilo o sulfonilo). La quinazolinina 9 después se deja reaccionar con un pirazol-amina adecuado (pirazol-NH₂) en un disolvente adecuado tal como DMF o dimetilacetamida, opcionalmente en presencia de una funete de ion yoduro, por ejemplo yoduro potásico o yoduro de tetrabutilamonio, opcionalmente con calentamiento para dar, después de aislamiento, el compuesto 10.

Esquema 1

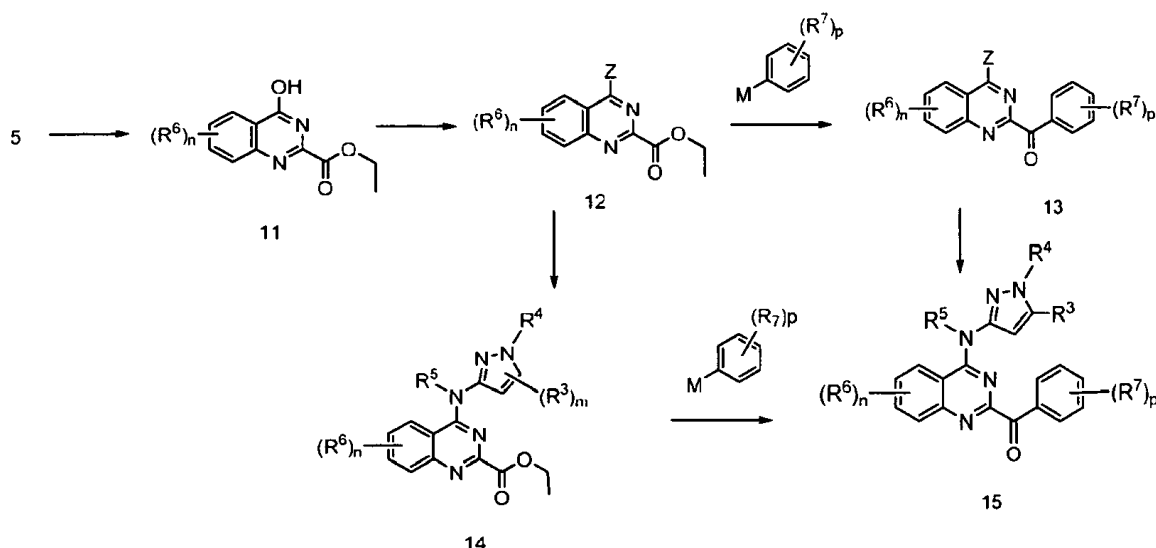


Se entiende que en las etapas adecuadas de un procedimiento sintético tal como el ilustrado en el esquema 1, uno o más grupos R^6 de fórmulas 1-10, pueden servir como un precursor para un grupo R^6 modificado en el compuesto final proporcionado en la presente memoria. Por ejemplo, si en el compuesto 1, $R^6 = \text{CO}_2\text{Me}$, el grupo metoxycarbonilo se puede transformar en una etapa adecuada de la síntesis, por ejemplo, en un grupo carboxilo por hidrólisis, en una amida por hidrólisis seguida de activación del grupo carboxi y tratamiento con una amina, en un grupo hidroximetilo por reducción, en un carbinilo terciario por tratamiento con 2 equivalentes de un reactivo de Grignard, en un grupo aminometilo por reducción a un grupo hidroximetilo, seguido de oxidación a un aldehído seguido de aminación reductora con una amina adecuada en presencia de un agente de reducción selectivo tal como triacetoxiborohidruro sódico. Igualmente, si $R^6 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, entonces R^6 se puede transformar en OH, por escisión hidrogenolítica del grupo bencilo, seguido de alquilación del grupo hidroxilo fenólico resultante con un haluro de alquilo opcionalmente sustituido o un sulfonato de alquilo opcionalmente sustituido para formar un éter aromático correspondiente.

Igualmente, algunos grupos R en los compuestos intermedios 8, 9 ó 10, se pueden incorporar como se muestra en el esquema 1, y después convertir en grupos R alternativos.

En el esquema 2, una antranilamida 5 preparada de acuerdo con el esquema 1 se trata con un derivado de ácido oxálico activado tal como un oxalato de dialquilo solo o en un disolvente adecuado tal como EtOH o HOAc; o la antranilamida 5 se trata con un cloruro de éster monoalquílico del ácido oxálico en un disolvente adecuado tal como DCM en presencia de una base tal como TEA y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP; o la antranilamida 5 se trata con un éster monoalquílico de ciano-oxoacetato con calentamiento en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o DMF en presencia de una base tal como TEA. De forma análoga a los métodos descritos en el esquema 1, el posterior tratamiento de los productos anteriores en condiciones deshidratantes, por ejemplo, calentamiento con o sin TMSCl e presencia de una base tal como DIEA en un disolvente adecuado tal como DCE, proporciona el producto bicíclico 11. Además, se describe un procedimiento ligeramente modificado para los compuestos intermedios 11 en la solicitud de patente WO2004/20441. Las condiciones para la conversión del compuesto 11 en 12, la conversión del compuesto 12 en 13 ó 14, y para la conversión del compuesto 13 en 15, son análogas a las descritas en el esquema 1 para transformaciones análogas. El grupo alcóxicarbonilo en la posición 2 del anillo de quinazolina del compuesto 12 o compuesto 14, se puede tratar con un metaloareno, por ejemplo, un aril-litio o un reactivo de Grignard de arilo en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, THF, u otro disolvente de tipo éter, para producir la cetona 13 ó 15, respectivamente. Aunque no se muestra en el esquema 2, el compuesto intermedio 11 también se puede tratar de forma análoga con un metaloareno para formar la correspondiente aril-cetona, que después se puede transformar además en 15, para convertir el grupo 4-hidroxi en un grupo lábil, por ejemplo, cloro, seguido de desplazamiento del grupo cloro con un 3-aminopirazol sustituido de forma adecuada, usando reactivos y condiciones análogas a las descritas para transformaciones análogas en el esquema 1.

Esquema 2

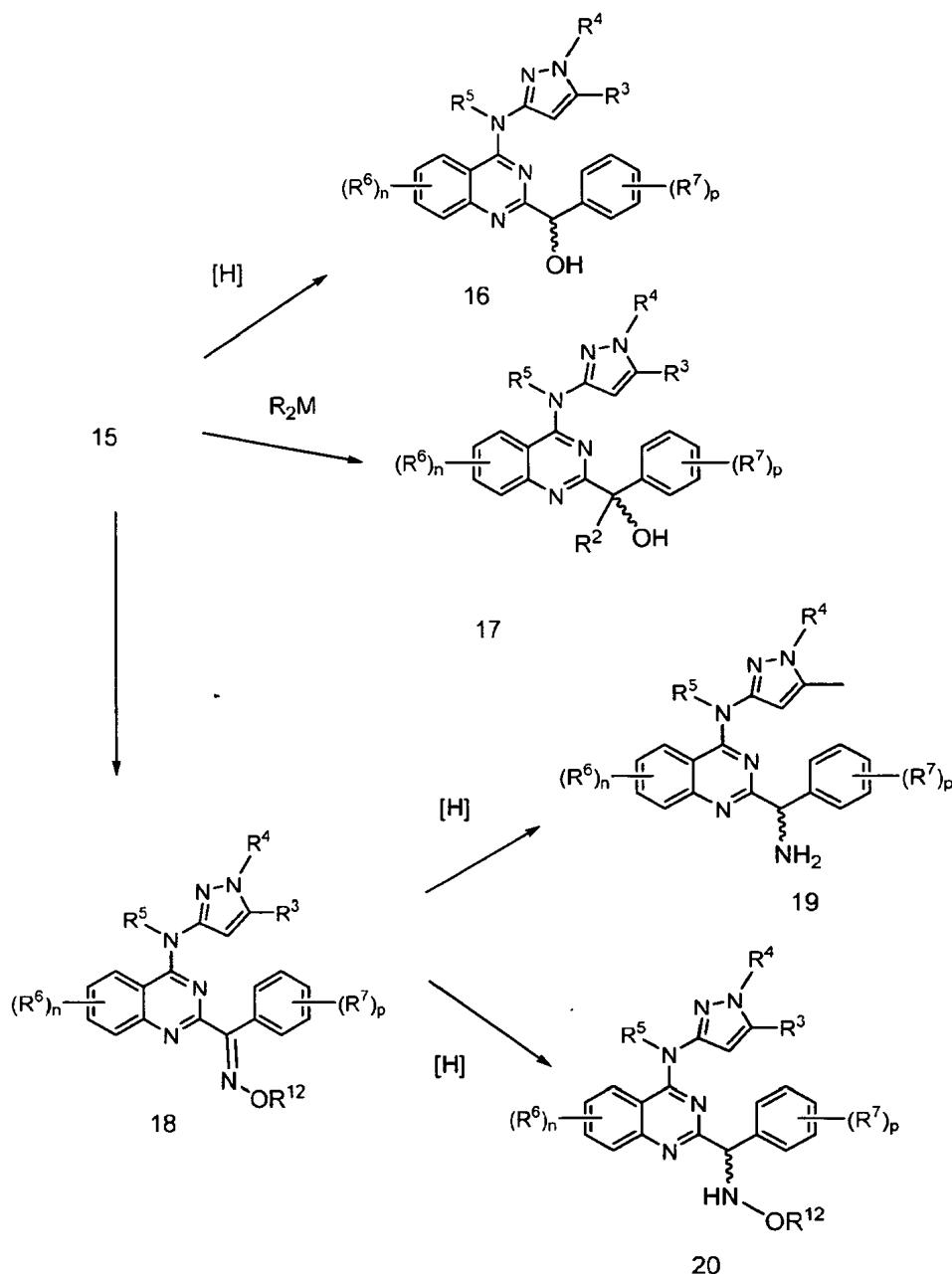


M es un metal

En el esquema 3 se ilustran métodos para la conversión de cetonas 15 preparadas de acuerdo con el esquema 2 en compuestos adicionales proporcionados en la presente memoria. El tratamiento de un compuesto 15 con un agente de reducción adecuado, por ejemplo, un reactivo hidruro tal como borohidruro sódico en un disolvente alcohol, o borohidruro de litio en un disolvente éter, o un borohidruro relacionado o un reactivo de hidruro de aluminio en un sistema de disolventes adecuado, reduce la cetona en el correspondiente carbinol 16. El tratamiento de la cetona 15

con un alquil- o aril-litio o reactivo de haluro magnésico, proporciona un carbinol terciario 17. Alternativamente, el tratamiento de la cetona 15 con una hidroxilamina O-sustituida o no O-sustituida, en un disolvente adecuado tal como un alcohol o mezcla de alcohol/agua, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido o básico, proporciona una oxima 18. La oxima se puede tratar además en condiciones reductoras, por ejemplo, un complejo de borano-amina en presencia de un ácido fuerte y calentamiento durante tiempos de reacción prolongados o condiciones de hidrogenolisis (H_2 , catalizador de metal noble, opcionalmente en presencia de un ácido orgánico o mineral) durante periodos prolongados para proporcionar la amina 19. Alternativamente, el uso de condiciones más suaves tales como temperatura más baja, tiempos de reacción más cortos o ácido más suave, cuando está presente, proporciona la alcoxilamina o hidroxilamina 20.

Esquema 3



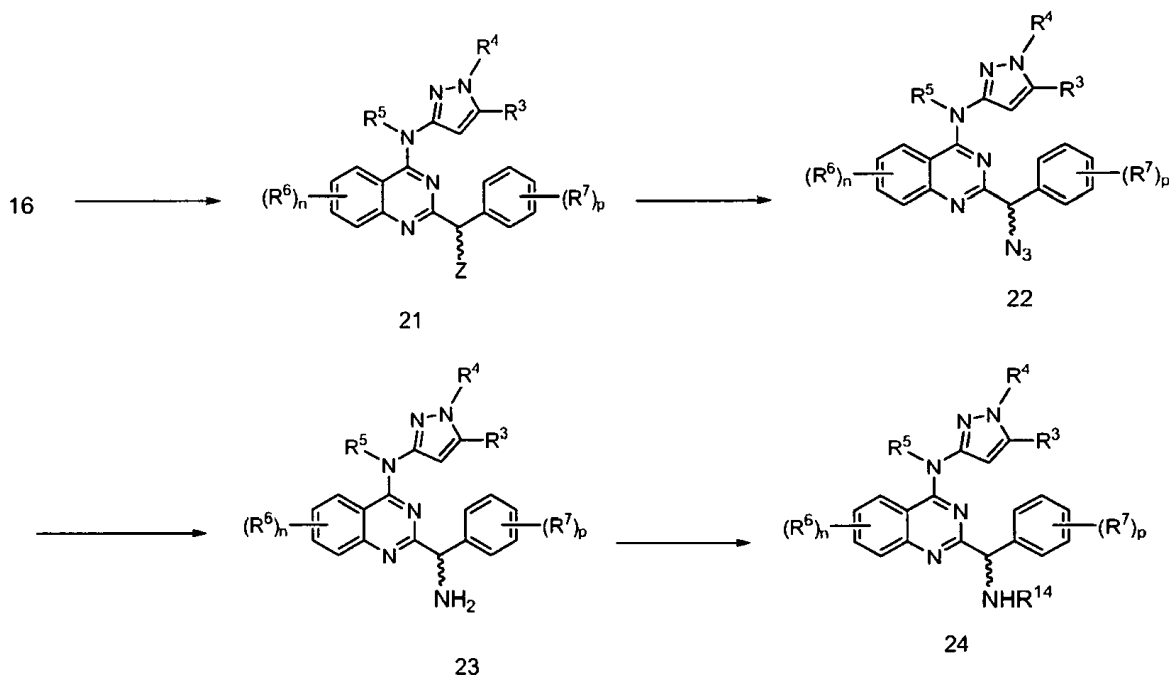
Alternativamente, las aminas 19 se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética ilustrada en el esquema 4. En el esquema 4, el grupo hidroxilo en el carbinol 16 se convierte en un grupo lábil Z por tratamiento con, por ejemplo, un haluro de fósforo para proporcionar el compuesto 21 ($Z = \text{halógeno}$) o por tratamiento con un haluro de sulfonylo en un disolvente adecuado tal como DCM y en presencia de un depurador de haluro de hidrógeno tal como una amina terciaria, por ejemplo DIEA o piridina, para proporcionar el compuesto 21 ($Z = \text{un derivado de sulfonyloxi}$). Para la última reacción, en el caso de sulfonylación accidental en uno o más de otros sitios de la molécula, los grupos sulfonylo extraños se eliminan en una etapa posterior por tratamiento con un nucleófilo tal como hidróxido, amoniaco

o hidrazina.

Como se muestra en el esquema 4, el compuesto intermedio 21 se transforma después en una azida 22 por desplazamiento del grupo lábil Z con ion azida, por ejemplo, por tratamiento del compuesto 21 con una azida de metal alcalino en un disolvente adecuado tal como un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo DMF o DMSO, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. La reducción de la azida con un sistema de reducción, por ejemplo trifenilfosfina seguido de condiciones de hidrólisis o hidrogenolisis (H₂, catalizador de metal noble) en un disolvente adecuado tal como un alcohol o DMF, proporciona la amina 23.

El esquema 4 también ilustra que las aminas 23 se pueden modificar después para formar los productos de la invención 24, donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo amino se ha sustituido por un grupo R¹⁴. El tratamiento de la amina 23 con un agente acilante tal como un cloruro de ácido o anhídrido de ácido, normalmente en presencia de base y opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación tal como DMAP o piridina, en un disolvente adecuado tal como EtOAc, DCM, DMF o THF, proporciona los productos 24 (R¹⁴ = acilo). Alternativamente, la amina 23 se trata con un cloroformiato de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo o isopropilo, en presencia de base y opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación tal como DMAP o piridina en un disolvente adecuado tal como EtOAc, DCM, DMF o THF, para proporcionar el correspondiente carbamato 24 (R¹⁴ = C(O)OR¹²). Alternativamente, la amina 23 se trata con un haluro de sulfonilo, por ejemplo con cloruro de metano- o bencenosulfonilo, en presencia de base y opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación tal como DMAP o piridina, en un disolvente adecuado tal como EtOAc, DCM, DMF o THF, para proporcionar la correspondiente sulfonamida 23 (R¹⁴ = -SO₂R¹²). Alternativamente, la amina 23 en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH o DME, se trata con un aldehído en condiciones de deshidratación, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico, para formar una imina intermedia, y la mezcla se trata simultáneamente o posteriormente con un agente de reducción selectivo tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, o (en especial en el caso del pretratamiento con aldehído) borohidruro sódico para dar una amina nueva 23 (R¹⁴ = alquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido).

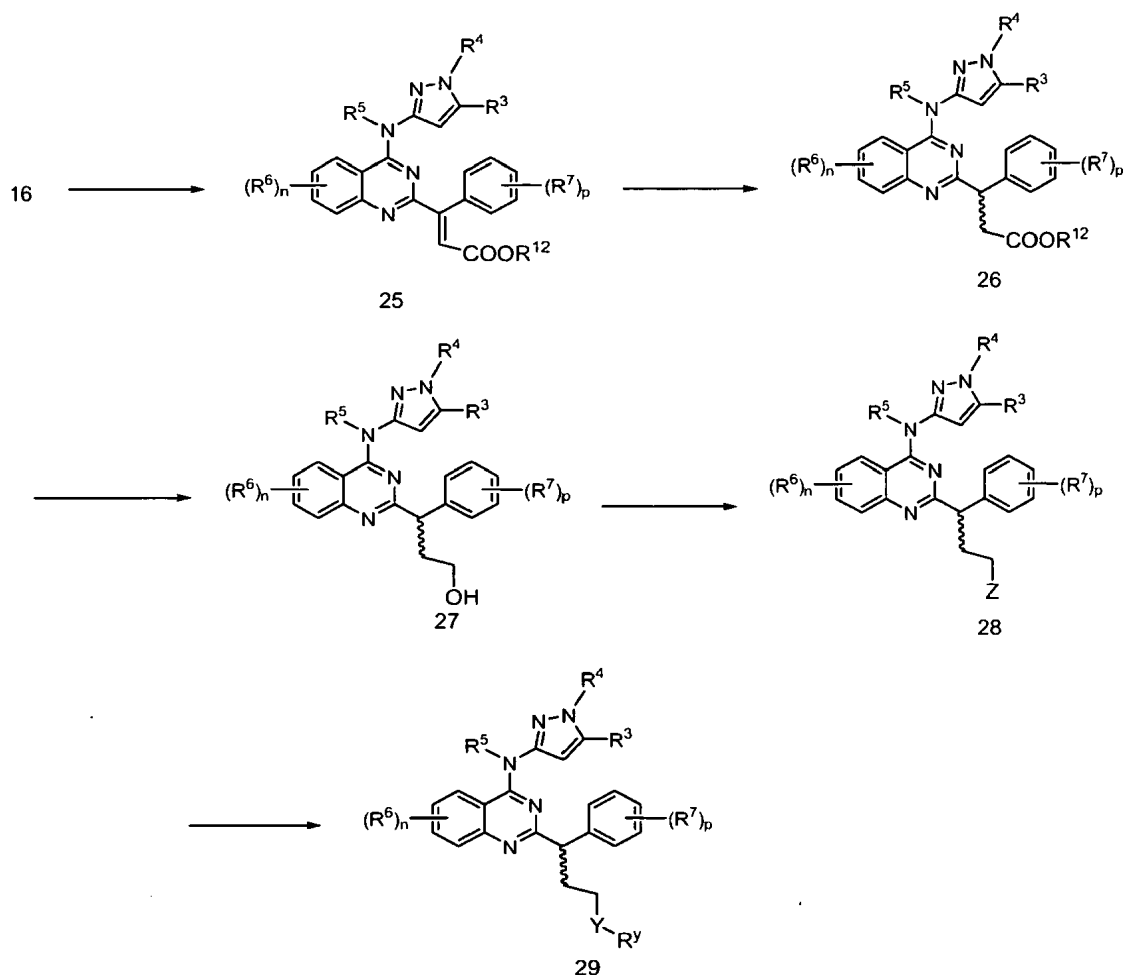
Esquema 4



Se ilustra un método representativo en el esquema 5 para la conversión de la cetona 15 en compuestos adicionales proporcionados en la presente memoria. La cetona 15 en un disolvente adecuado tal como THF, DME, diglima o DMSO, se trata con un anión generado por el tratamiento de un trialquilfosfonoacetato con una base fuerte tal como hidruro sódico, una amida de litio, anión dimisilo (DMSO), o similares, a una temperatura adecuada entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, para proporcionar, después de tratamiento y aislamiento, el éster α,β-insaturado 25. El tratamiento del compuesto 25 en condiciones de reducción adecuadas, por ejemplo con H₂ en presencia de un catalizador de metal noble en un disolvente adecuado, tal como un alcohol o DMF, proporciona el éster 26. La reducción del resto éster del compuesto 19 se puede llevar a cabo por tratamiento con un sistema de reducción tipo hidruro tal como LiAlH₄/THF, LiBH₄/THF o Ca(BH₄)₂/EtOH/THF para proporcionar el alcohol primario 27. El grupo hidroxilo del alcohol 27 se convierte en un grupo lábil Z usando un procedimiento bien conocido en la técnica, por ejemplo, tratamiento del compuesto 20 con un haluro de fosforilo para proporcionar el compuesto 28 (Z = halógeno) o tratamiento del compuesto 27 con un haluro de sulfonilo para proporcionar el compuesto 28 (Z = un

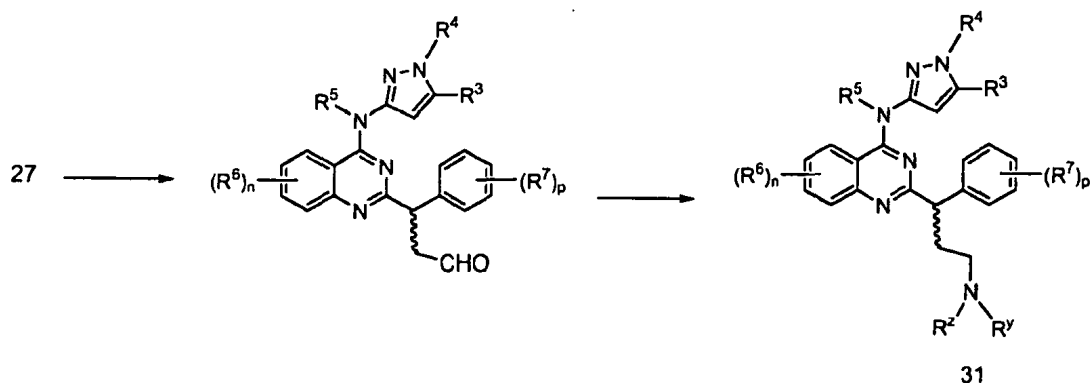
derivado de sulfonyloxi). El compuesto intermedio 28 después se puede tratar con un nucleófilo para proporcionar el compuesto 29. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto 28 con un nucleófilo mercaptida proporciona el compuesto 29 ($Y = S$); el tratamiento del compuesto 28 con un nucleófilo alcóxido proporciona el compuesto 29 ($Y = O$); el tratamiento del compuesto 28 con un nucleófilo amina proporciona el compuesto 29 ($Y = NH$ o NR^X).

5 Esquema 5



Un procedimiento complementario para la conversión del alcohol 27 en compuestos proporcionados en la presente memoria se ilustra en el esquema 6. Un alcohol 27 se trata primero con un sistema oxidante adecuado tal como clorocromato de piridinio/DCM o reactivo de Swern (DMSO/cloruro de oxalilo/TEA/DCM) o DMSO/complejo de piridina-trióxido de azufre/TEA o peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-trisacetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona/DCM) para proporcionar el aldehído 30. El tratamiento del aldehído 30 con una amina primaria o secundaria en presencia de un agente de reducción selectivo tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como un alcohol, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido acético, proporciona la amina 31.

Esquema 6

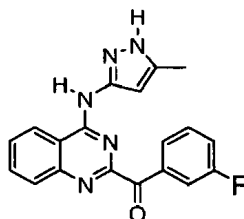


5 Será evidente para el experto en la técnica que condiciones tales como la elección del disolvente, temperatura de reacción, volúmenes, tiempos de reacción, pueden variar produciéndose todavía los compuestos deseados. Además, un experto en la técnica también apreciará que muchos de los reactivos proporcionados en los siguientes ejemplos se pueden sustituir por otros reactivos adecuados. Véase. p. ej., Smith & March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed. (2001).

Ejemplos

Ejemplo 1

- 10 Preparación de (4-cloroquinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona

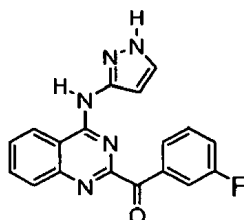


- 15 Etapa A: A una suspensión de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (237 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota una disolución de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio 1 M en THF (2 ml, 2 mmol) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 4 h. La mezcla se inactivó por adición de disolución de HCl 0,5 N (5 ml) y la mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La (4-cloroquinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona se obtuvo en forma de un sólido amarillo (190 mg, 66%). LC-MS (ESI) m/z 287 (M+H)⁺.

- 20 Etapa B: La (3-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona en el ejemplo 3 usando (4-cloroquinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona como material de partida. La purificación se llevó a cabo por HPLC sin tratamiento (26% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,83-7,92 (m, 4H), 8,75 (m, 1H), 10,73 (s, 1H), 12,24 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

- 25 Preparación de (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona

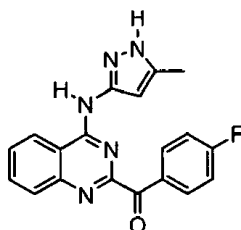


A una disolución de (4-cloroquinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona del ejemplo 1 (57 mg, 0,20 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron DIEA (0,069 ml, 0,4 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (83 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La reacción se inactivó por adición de agua y el precipitado se filtró. El sólido bruto se purificó por TLC preparativa

TLC usando DCM/MeOH como fase móvil, para proporcionar la (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona (18 mg, 27%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,80 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 4H), 7,92-7,84 (m, 4H), 8,78 (m, 1H), 10,82 (s, 1H), 12,54 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 334 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3

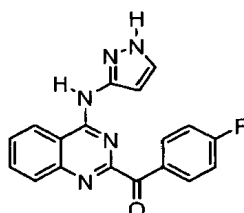
5 Preparación de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona



- 10 Etapa A: A una disolución de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (0,6 g, 2,53 mmol) en THF (6 ml) a -40°C , se añadió gota a gota una disolución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 1 M en THF (3 ml, 3,0 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a -40°C durante 4 h. La reacción se inactivó por adición de disolución de HCl 0,5 N (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de EtOAc-hexanos como eluyente. La (4-cloroquinazolina-2-il)(4-fluorofenil)metanona se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro (440 mg, 60%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 8,42 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 287 (M+H) $^+$.
- 15 Etapa B: A una disolución de (4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (84 mg, 0,30 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron DIEA (0,103 ml, 0,6 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (88 mg, 0,9 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante la noche. La reacción se inactivó por adición de agua y el precipitado amarillo se recogió por filtración y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH para dar la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (30 mg, 29%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,9-7,7 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,74 (d, 1H), 10,66 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 348 (M+H) $^+$.
- 20

Ejemplo 4

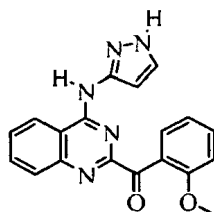
Preparación de (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



- 25 La (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para la síntesis de la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona, sustituyendo la 5-metil-1H-pirazol-3-amina en el ejemplo 3 por la 1H-pirazol-3-amina (30% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,78 (s, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 8,77 (d, 1H), 10,84 (s, 1H), 12,56 (s, 1H); LCMS (ESI) m/z 334,3 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 5

Preparación de (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(2-metoxifenil)metanona



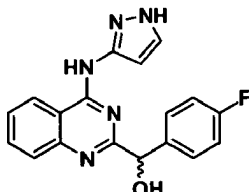
- 35 Etapa A: A una disolución de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (0,250 g, 1,05 mmol) en DMF (2,5 ml) a t.a. en atmósfera de argón, se añadieron yoduro potásico (0,192 g, 1,16 mmol), DIEA (0,238 ml, 1,37 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (0,113 g, 1,37 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h y se diluyó con H_2O (5 ml). El precipitado se

recogió por filtración, se lavó con H₂O, y se secó a vacío durante varias horas para proporcionar el 4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolina-2-carboxilato de etilo, en forma de un sólido marrón (0,190 g, 64%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 1,48 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 284 (M + H)⁺.

- 5 Etapa B: A una suspensión de 4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (0,110 g, 0,39 mmol) en THF (5 ml) en atmósfera de argón a -40°C se añadió bromuro de (2-metoxifenil)magnesio (disolución 0,5 M en THF; 2,32 ml, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 3 h y se inactivó con HCl 0,5 N (10 ml). Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con MeOH/CH₂Cl₂ al 10% (50 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo de Phenomenex, eluida con un gradiente de disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar la 4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(2-metoxifenil)metanona en forma de un sólido amarillo (0,023 g, 17%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,50 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,88 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 10,68 (s, 1H), 12,42 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 346 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 6

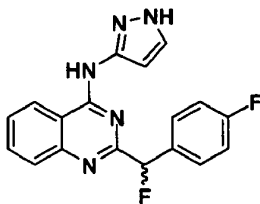
Preparación de (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



- 20 A una disolución de la 4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 4 (375 mg, 1,12 mmol) en una mezcla de MeOH/THF 1:1 (10 ml) a 0°C se añadió NaBH₄ (64 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó por adición de agua, y el sólido se recogió por filtración. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido blanco (130 mg, 34%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,67 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 12,46 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 7

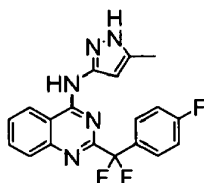
Preparación de (R,S)-2-(fluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



- 30 A una disolución de (R,S)-4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol del ejemplo 6 (88 mg, 0,238 mmol) en una mezcla de DCM/THF (18 ml, 2:1), se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)-azufre (0,066 ml, 0,22 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 50°C, durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó por adición de acetona (0,1 ml), el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC. La (R,S)-2-(fluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se obtuvo en forma de un polvo blanco (12 mg, 15%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,46 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 10,63 (s, 1H), 12,50 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 338 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 8

Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



Etapa A: El ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acético se preparó según Middleton et al., *J. Org. Chem.*, 1980, 45(14): 2883-2887) por reacción del 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo con trifluoruro de (dietilamino)azufre, seguido de saponificación del éster.

Etapa B: A una disolución de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acético (1,33 g, 7,0 mmol) en DCM (50 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,640 ml, 7,5 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo. A una disolución de 2-aminobenzamida (0,857 g, 6,3 mmol) y TEA (1,04 ml, 0,0075 mol) en DCE (100 ml) a t.a. se añadió el cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo de antes en DCE (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de añadir EtOAc (200 ml) la mezcla se lavó con HCl 1 N, disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La disolución orgánica se concentró para dar un sólido blanquecino (0,989 mg, 51%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 (t, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,44 (d, 2H), 13,37 (s, 1H).

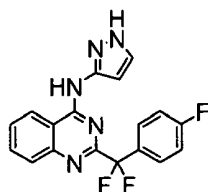
Etapa C: A una disolución de 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)benzamida (0,95 g, 3,08 mmol) en DCE (25 ml), se añadieron TEA (17,2 ml, 0,123 mol) y clorotrimetilsilano (5,84 ml, 0,0462 mol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., el sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, usando DCM/MeOH como eluyente. El 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolin-4-ol se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (0,668 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (t, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 13,11 (s, 1H).

Etapa D: La 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 26 para la preparación de la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolina, sustituyendo el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolin-4-ol en el ejemplo 26 por el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolin-4-ol (95% de rendimiento). LC-MS (ESI) m/z 308 (M + H)⁺.

Etapa E: A una disolución de 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolina (0,150 g, 0,487 mmol) en DMF (2 ml) a t.a. se añadieron yoduro potásico (0,081 g, 0,487 mmol), DIEA (0,093 ml, 0,535 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,048 g, 0,487 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. durante la noche, la reacción se inactivó por adición de agua (15 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con H₂O. El sólido bruto se trituró con MeOH. La 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (0,125 g, 69%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 6,31 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (m, 2H), 8,68 (m, 1H), 10,69 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 370 (M + H)⁺.

Ejemplo 9

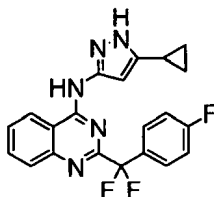
Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



La 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 8, sustituyendo la 5-metil-1H-pirazol-3-amina usada en el ejemplo 8 etapa E por la 1H-pirazol-3-amina (61% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,77 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,77-7,63 (m, 4H), 7,88 (m, 2H), 8,71 (d, 1H), 10,82 (s, 1H), 12,55 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 356 (M + H)⁺.

Ejemplo 10

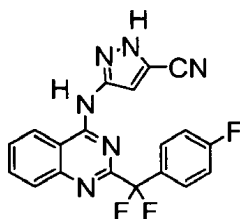
Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolin-4-amina



La N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolin-4-amina se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 8, sustituyendo la 5-metil-1H-pirazol-3-amina usada en el ejemplo 8 etapa E por la 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (68% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,637 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,90 (m, 4H), 8,70 (d, 1H), 10,68 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); LCMS (ESI) m/z 396 (M + H)⁺.

Ejemplo 11

Preparación de 3-(2-(4-fluorobenzil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo



Etapa A: A una disolución de ácido 5-nitro-3-pirazolecarboxílico (6,28 mg, 40 mmol) en DMF (30 ml) se añadió carbonildiimidazol (12,96 mg, 80 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 30 min, y se añadió amoníaco en MeOH (2 M, 60 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que después se lavó con éter para proporcionar la 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida (3,0 g, 48%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS (ESI) m/z 155 (M - H)⁻.

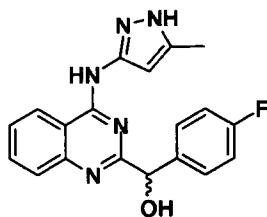
Etapa B: La 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida (3,0 g, 19,2 mmol) en piridina (30 ml) se trató con oxiclورو de fósforo (5,9 g) y la disolución resultante se agitó durante 3 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con hielo, después se extrajo con DCM (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el 3-nitro-1H-pirazol-5-carbonitrilo bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS (ESI) m/z 137 (M - H)⁻.

Etapa C: A una disolución de 3-nitro-1H-pirazol-5-carbonitrilo (1000 mg, 7,24 mmol) en AcOH (10 ml) y H₂O (2 ml) se añadió cinc en polvo (2,35 mg, 36,24 mmol) a 0°C. La disolución resultante se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, el pH se ajustó a 8 con hidróxido amónico, y después la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, el 3-amino-1H-pirazol-5-carbonitrilo (200 mg, 28%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS (ESI) m/z 107 (M + H)⁺.

Etapa D: Una mezcla de (4-cloroquinazolina-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 3 (580 mg, 2,02 mmol), y 3-amino-1H-pirazol-5-carbonitrilo (218 mg, 2,02 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a t.a. durante la noche. Después se añadió MeOH (10 ml) a esta mezcla, y el precipitado se filtró, se lavó con MeOH y se secó para proporcionar el 3-(2-(4-fluorobenzil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (170 mg, 23,4%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,11 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 13,84 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 359 (M + H)⁺.

Ejemplo 12

Preparación de hidrocóloro de (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol

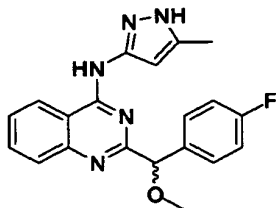


A una disolución de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 3 (60 mg, 0,172 mmol) en MeOH/THF 1:1 (10 ml) a 0°C, se añadió NaBH₄ (64 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó por adición de unas gotas de acetona y se concentró hasta sequedad. El sólido bruto se purificó por HPLC para proporcionar el (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (18 mg, 30%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 5,67 (s, 1H), 5,83 (s ancho, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,79 (s, 2H), 8,57 (s ancho, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,12 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺.

A una suspensión de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (2,3 g) en MeOH/DCM al 30% (60 ml) a 0°C se añadió gota a gota HCl/1,4-dioxano 4 M (10 ml). Después de disolverse todo el material sólido, la mezcla se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo CH₃CN/H₂O al 30% (80 ml) y la mezcla se trató con ultrasonidos hasta que se había disuelto todo el material sólido. La mezcla se congeló y liofilizó durante la noche para proporcionar el hidrocóloro de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (100%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,60 (qt, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 12,16 (s, 1H), 14,51 (ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

Preparación de (R,S)-2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



Etapa A: A una disolución de ácido (R,S)-2-bromo-2-(4-fluorofenil)acético (2,02 g, 8,66 mmol) en DCM (15 ml) y DMF (0,15 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,8 ml, 9,1 mmol), y después la mezcla se dejó agitar durante 30 min a t.a. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente 2-aminobenzamida (1,12 g, 8,23 mmol) en piridina (2 ml). La mezcla se calentó a t.a. a lo largo de ~1 h y después se evaporó. La trituración con una mezcla de HCl 2 N/metanol/agua dio la (R,S)-2-(2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetamido)benzamida bruta que se usó sin más purificación (2,13 g, 73%). LC-MS (ESI) m/z 351 (M + H)⁺.

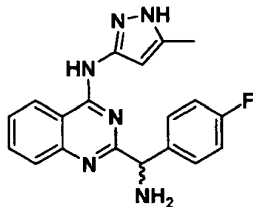
Etapa B: A la (R,S)-2-(2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetamido)benzamida (0,52 g, 1,48 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió metóxido sódico en MeOH (al 25%, 0,64 ml, 2,96 mmol), y la disolución resultante se agitó durante la noche a 65°C. La reacción se repartió entre EtOAc y HCl 2 N, la capa de EtOAc se secó con sulfato sódico y después se evaporó. El producto bruto después se trituró con éter para dar el (R,S)-2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)quinazolin-4-ol que se usó sin más purificación (260 mg, 62%). LC-MS (ESI) m/z 285 (M + H)⁺.

Etapa C: A una disolución de (R,S)-2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)quinazolin-4-ol (200 mg, 0,7 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DMAP (8 mg, 0,07 mmol) y TEA (0,39 ml, 2,8 mmol), seguido de cloruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo (211 mg, 0,91 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a t.a. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc y hexanos al 0-50% para dar el 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de (R,S)-2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)quinazolin-4-ilo (320 mg, 83%). LC-MS (ESI) m/z 573 (M + Na)⁺.

Etapa D: Al 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de (R,S)-2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)quinazolin-4-ilo (77 mg, 0,14 mmol), en DMF (2 ml) se añadió 5-metil-1H-pirazol-3-amina (20 mg, 0,2 mmol), TEA (0,02 ml, 0,14 mmol), y yoduro potásico (33 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h, seguido de calentamiento a 70°C durante 2 h. Después se añadió 5-metil-1H-pirazol-3-amina (45 mg) adicional y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM al 0-12%. Las fracciones purificadas se evaporaron y después se purificaron por HPLC preparativa (columna de fase inversa Phenomenex C-18, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%), seguido de cromatografía en capa fina preparativa (MeOH en DCM al 10%) para proporcionar la (R,S)-2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (5 mg, 10%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,81 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 10,48 (s, 1H), 12,09 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 364 (M + H)⁺.

Ejemplo 14

Preparación de (R,S)-2-(amino(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



Etapa A: A una disolución de ácido 2-amino-2-(4-fluorofenil)acético (5 g, 29,5 mmol) en THF (50 ml) a 50°C se añadió trifosgeno (8,77 g, 29,5 mmol), y después se continuó agitando durante 3 h. La mezcla de reacción después se filtró y se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 10 ml, seguido de la adición de 150 ml de hexanos. La mezcla se calentó ligeramente y después se enfrió a -20°C durante 1 h. La suspensión bruta se filtró para dar la 4-(4-fluorofenil)oxazolidina-2,5-diona (5,03 g, 87%) que se usó sin más purificación.

Etapa B: A una disolución de 4-(4-fluorofenil)oxazolidina-2,5-diona (2,5 g, 12,8 mmol) en THF (30 ml) enfriada a

-25°C se añadió cloroformato de bencilo (2,3 ml 16,6 mmol), seguido de la adición lenta (~10 min) de N-metilmorfolina (2,11 ml, 19,2 mmol) como disolución en THF (5 ml). La disolución se agitó a esta temperatura

durante 1 h y después se dejó calentar a t.a. durante la noche. La disolución resultante se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El material bruto resultante se recrystalizó en éter de t-butilo y metilo:hexanos:THF 2:2:1 para dar el 4-(4-fluorofenil)-2,5-dioxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo (2,7 g, 64%) que se usó sin más purificación.

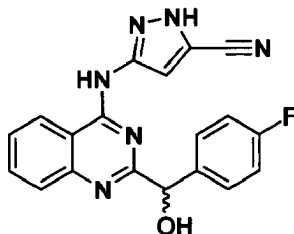
Etapa C: A una disolución de 2-aminobenzamida (591 mg, 4,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió 4-(4-fluorofenil)-2,5-dioxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo (1,43 g, 4,34 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 2 h. Se añadieron 5 ml adicionales de THF y se continuó calentando durante otras 0,5 h. Después se añadió metóxido sódico en MeOH (25%, 1,87 ml, 8,68 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante 2 h. Después se añadió HOAc (0,4 ml), la disolución se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-10% para dar el carbamato de (R,S)-(4-fluorofenil)(4-hidroxiquinazolin-2-ilo)metilo (1,1 g, 63%). LC-MS (ESI) m/z 404 (M + Na)⁺.

Etapa D: A una disolución de carbamato de (R,S)-(4-fluorofenil)(4-hidroxiquinazolin-2-ilo)metilo (451 mg, 1,11 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron DMAP (7 mg, 0,05 mmol), TEA (0,61 ml, 4,4 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo (440 mg, 1,45 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 0-50% para dar el 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de (R,S)-2-((benciloxicarbonilamino)(4-fluorofenil)metil)quinazolin-4-ilo (580 mg, 75%). LC-MS (ESI) m/z 692 (M + Na)⁺.

Etapa E: Al 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de (R,S)-2-((benciloxicarbonilamino)(4-fluorofenil)metil)quinazolin-4-ilo (216 mg, 0,32 mmol), en DMA (2 ml) se añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-amina (198 mg, 2,04 mmol) y yoduro potásico (140 mg, 0,83 mmol), y la mezcla se agitó a 55°C durante 4 h. La mezcla bruta se repartió entre EtOAc y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa de EtOAc se secó con sulfato sódico y después se evaporó hasta un aceite. La mitad de este aceite se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió hidróxido de paladio sobre carbón al 10% (50 mg). La disolución resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 6 h, y después se filtró. La purificación por HPLC preparativa (columnas de fase inversa C18 de difenilo de Varian y después Phenomenex, eluidas con gradiente disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) dio la (R,S)-2-(amino(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina como su sal de acetato (5 mg, 9%) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,07 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,12 (t, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,77 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 10,55 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 349 (M + H)⁺.

Ejemplo 15

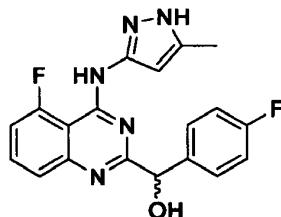
Preparación de (R,S)-3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo



A una disolución de 3-(2-(4-fluorobenzil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo del ejemplo 11 (107 mg, 0,3 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (4 ml) se añadió borohidruro sódico (22,7 mg, 0,6 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante la noche a t.a. La mezcla se vertió en H₂O (20 ml), tras lo cual se formó un precipitado. La filtración proporcionó un sólido que se purificó por HPLC preparativa para dar el (R,S)-3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (30 mg, 29%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,81 (s, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,17 (t, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 8,37 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z 361 (M + H)⁺.

Ejemplo 16

Preparación de (R,S)-5-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano-2,4-diona



Etapa A: La 5-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano-2,4-diona se preparó de acuerdo con JACS, 2002 2870-2871. A la 2-amino-6-fluorobenzamida (550 mg, 3,5 mmol) en THF (15 ml) se añadió 5-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano-2,4-diona (1049 mg, 5,35 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Se evaporó el disolvente para proporcionar la

2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)-4-metoxibenzamida bruta y la mezcla se disolvió en etanol (12 ml), se añadió disolución acuosa de carbonato potásico y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla bruta se extrajo con EtOAc y agua y la capa de EtOAc se concentró a vacío para proporcionar el (R,S)-5-fluoro-2-((4-fluorofenil)(hidroxil)metil)quinazolin-4-ol (650 mg, %). LC-MS (ESI) m/z 290 (M + Na)⁺.

- 5 Etapa B: Al (R,S)-5-fluoro-2-((4-fluorofenil)(hidroxil)metil)quinazolin-4-ol (650 mg, 2,25 mmol) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1140 mg, 2,7 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. A la mezcla bruta se añadió disolución acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El precipitado marrón resultante se recogió y se lavó con éter dietílico (650 mg, cuantitativo) LC-MS (ESI) m/z 287 (M + Na)⁺.

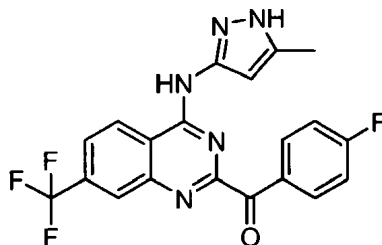
- 10 Etapa C: Se añadió a oxícloruro de fósforo (7 ml) la (5-fluoro-4-hidroxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (650 mg, 2,26 mmol) seguido de DMA (1 gota). La disolución se calentó a 85°C durante 3 h, y después la mezcla se concentró. El residuo se enfrió en un baño de enfriamiento a -20°C y se diluyó con EtOAc frío. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La separación del disolvente dio como resultado un sólido marón. La purificación por cromatografía (gradiente de elución de EtOAc en hexanos al 0-40%) proporcionó un sólido amarillo (300 mg, 44%) LC-MS (ESI) m/z 305 (M + Na)⁺.

- 15 Etapa D: A la (4-cloro-5-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (300 mg, 0,98 mmol) en dimetilformamida (8,0 ml) se añadió DIEA (0,17 ml, 0,98 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (240 mg, 2,5 mmol), y yoduro potásico (162 mg, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó con éter dietílico para dar un sólido amarillo (280 mg, 78%) LC-MS (ESI) m/z 366 (M + Na)⁺.

- 20 Etapa E: A la (5-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (280 mg, 0,76 mmol) en una mezcla de MeOH y THF 1:1 (8 ml) a 0°C se añadió NaBH₄ (43 mg, 1,14 mmol). Después de 1 h de agitación a 0°C, se añadieron 10 gotas de agua. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de elución de acetonitrilo en agua al 40-90% con ácido acético al 0,05%) para proporcionar el (R,S)- (5-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,2 (s, 3 H) 5,7 (s, 1H) 5,9 (s, 1H) 6,55 (s, 1 H) 7,1 - 7,2 (m, 2H) 7,35 - 7,9 (m, 4H) 8,9 (s, 1H) 12,25 (s, 1H) LC-MS (ESI) m/z 368 (M + H)⁺.

Ejemplo 17

Preparación de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanona



- 30 Etapa A: A la 2-nitro-4-(trifluorometil)benzamida (1000 mg, 4,27 mmol), en MeOH (15 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20% en peso (230 mg) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite lavando con MeOH. La mezcla bruta se concentró a vacío para proporcionar la 2-amino-4-(trifluorometil)benzamida (840 mg, 96 %). LC-MS (ESI) m/z 205 (M + Na)⁺.

- 35 Etapa B: A la 2-amino-4-(trifluorometil)benzamida (840 mg, 4,16 mmol) en THF (15 ml), se añadió la 5-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano-2,4-diona del ejemplo 16 (1225 mg, 6,24 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 h. Se evaporó el disolvente y la 2-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamido)-4-(trifluorometil)benzamida bruta se disolvió en MeOH (10 ml), se añadió metóxido sódico 0,5 M en MeOH (2,5 ml, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h. Se evaporó el disolvente y después se añadió ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para proporcionar el 2-((4-fluorofenil)(hidroxil)metil)-7-(trifluorometil)quinazolin-4-ol bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI) m/z 339 (M + Na)⁺.

- 45 Etapa D: Al 2-((4-fluorofenil)(hidroxil)metil)-7-(trifluorometil)quinazolin-4-ol (2000 mg, 5,89 mmol) se añadió peryodinano de Dess-Martin (3000 mg, 7,07 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. A la mezcla bruta se añadió disolución acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El precipitado marrón resultante se recogió, se lavó con éter dietílico y se secó con alto vacío para proporcionar la (4-fluorofenil)(4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanona (2,57 g, rendimiento cuantitativo) LC-MS (ESI) m/z 336 (M + Na)⁺.

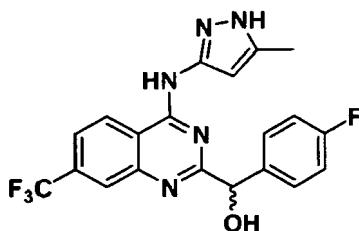
Etapa E: Al oxícloruro de fósforo (6 ml) se añadió (4-fluorofenil)(4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanona (1280 mg, 3,80 mmol) seguido de DMA (1 gota). La disolución se calentó a 85°C durante la noche, y después la

mezcla se concentró. La (4-cloro-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona bruta se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI) m/z 305 (M + Na)⁺.

- 5 Etapa F: A la (4-cloro-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (1 g, 2,82 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron DIEA (0,49 ml, 2,82 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (823 mg, 8,47 mmol), y yoduro potásico (468 mg, 2,82 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró y el residuo se secó con alto vacío durante la noche. El sólido bruto (240 mg) se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de elución de acetonitrilo en agua con ácido acético al 0,05%, al 40-90%) para proporcionar la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanona en forma de un sólido amarillo (40 mg, 16%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,2 (s, 3 H) 6,55 (s, 1 H) 7,35 - 7,5 (m, 3H) 7,9 - 8,0 (m, 1H) 8,05 - 8,3 (m, 4H) 11,1 (s, 1 H) 12,25 (s, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 416 (M + H)⁺.

Ejemplo 18

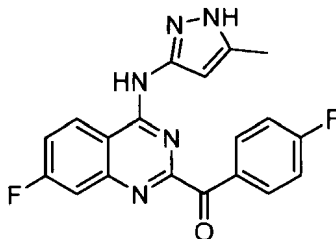
Preparación de (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)



- 15 A la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanona (500 mg, 1,2 mmol) en una mezcla de MeOH/THF 1:1 (10 ml) a 0°C se añadió NaBH₄ (68 mg, 1,79 mmol). Después de 10 min de agitación a 0°C, se añadieron 10 gotas de agua. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de agua/EtOAc 1:1 (20 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto bruto (360 mg) se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de elución de acetonitrilo en agua con ácido acético al 0,05%, al 40-90%) para proporcionar el (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanol en forma de sólido blanco (140 mg, 40%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,2 (s, 3 H) 5,9 (s, 1H) 6,55 (s, 1H) 7,35 - 7,5 (m, 3H) 7,9 - 8,0 (m, 1H) 8,05 - 8,3 (m, 4H) 11,1 (s ancho, 1 H) 12,25 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 418 (M + H)⁺.

Ejemplo 19

- 25 Preparación de (7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



- 30 Etapa A: A una disolución de ácido 2-bromo-2-(4-fluorofenil)acético (425 mg, 1,82 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (0,05 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,17 ml, 1,91 mmol) y la disolución se agitó durante 0,75 h. La disolución después se enfrió a 0°C y se añadió una disolución de 2-amino-4-fluorobenzamida (267 mg, 1,73 mmol) en piridina (1 ml). La disolución se agitó a t.a. durante 1 h y después se evaporó. El residuo bruto se repartió entre EtOAc y HCl 2 N. La capa de EtOAc se evaporó para dar la 2-(2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetamido)-4-fluorobenzamida en forma de un aceite bruto que se usó sin más purificación. (420 mg, 62%). LC-MS (ESI) m/z 369 (M - H)⁻.

- 35 Etapa B: A la 2-(2-bromo-2-(4-fluorofenil)acetamido)-4-fluorobenzamida (420 mg, 1,1 mmol) en diglima (5 ml), se añadió 1 ml de disolución acuosa de carbonato potásico al 10% y la disolución se calentó a 95°C durante 6 h, y después a 60°C durante la noche. El residuo bruto se repartió entre EtOAc y HCl 2 N. La capa de EtOAc se evaporó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH en DCM al 0-10%) para dar el 7-fluoro-2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4-ol (98 mg, 31 %). LC-MS (ESI) m/z 289 (M + H)⁺.

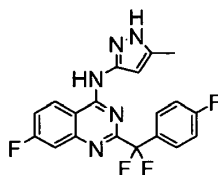
- 40 Etapa C: A una disolución de 7-fluoro-2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4-ol (98 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (168 mg, 0,4 mmol), y la reacción se agitó a t.a. durante 0,75 h. Después se añadió disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la disolución se agitó durante 1 h. Esta disolución después se filtró y el sólido resultante se secó. A este sólido bruto se añadió oxiclورو de fósforo (2 ml) y DMA (0,02 ml) y la disolución resultante se calentó a 85°C durante 0,75 h. Se evaporó el disolvente y después

se añadió DCM y la disolución se filtró a través de un tapón de gel de sílice lavando con DCM. Se evaporó el disolvente para dar (4-cloro-7-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (27 mg, 27%) que se usó sin más purificación. LC-MS (ESI) m/z 305 ($M + H$)⁺.

- 5 Etapa D: Una disolución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (13 mg, 0,13 mmol), yoduro potásico (15 mg, 0,088 mmol), y DIEA (0,016 ml, 0,088 mmol) en DMF (2 ml) se añadió a (4-cloro-7-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (0,027 mg, 0,088 mmol). La disolución resultante se agitó a t.a. durante la noche y después se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para dar la (7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (10 mg, 31%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,60 (m, 2H), 8,09 (m, 2H), 8,29 (t, 1H), 10,78 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 366 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 20

Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



- 15 Etapa A: El cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo se preparó como se ha descrito en el ejemplo 8 etapa B. A una disolución de 2-amino-4-fluorobenzamida (0,330 g, 2,14 mmol) y TEA (0,395 ml, 2,83 mmol) en DCE (15 ml) se añadió una disolución de cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo (0,460 mg, 2,2 mmol) en DCE (4 ml) a t.a. y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de añadir EtOAc (20 ml) la mezcla se lavó con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y disolución de salmuera. La disolución orgánica se concentró para dar un sólido blanquecino (0,650 g, 84%). LC-MS (ESI) m/z 327 ($M + H$)⁺.

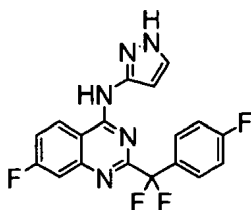
- 20 Etapa B: A una disolución de 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)-4-fluorobenzamida (0,650 g, 1,9 mmol) en DCE (14 ml) se añadieron TEA (10,6 ml, 76 mmol) y clorotrimetilsilano (3,78 ml, 29,9 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., el sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc/THF (1:1) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de DCM/MeOH como eluyente para proporcionar el 2-(difluoro(4-fluorofenil)-7-fluoroquinazolin-4-ol (0,668 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 (t, 2H), 7,48 (dt, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,77 (dd, 2H), 8,21 (dd, 1H), 13,25 (s, 1H).

- 30 Etapa C: Una disolución de 2-(difluoro(4-fluorofenil)-7-fluoroquinazolin-4-ol (0,350 g, 1,13 mmol) en POCl₃ (5 ml) se calentó a 105°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno anhidro. El tolueno se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en un pequeño volumen de DCM y se pasó por una almohadilla corta de gel de sílice, eluyendo con DCM. La 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido (325 mg, 88,5 %). LC-MS (ESI) m/z 327 ($M + H$)⁺.

- 35 Etapa D: A una disolución de 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina (0,160 g, 0,492 mmol) en DMF (2 ml) a t.a. se añadieron yoduro potásico (0,082 g, 0,492 mmol), DIEA (0,094 ml, 0,541 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,048 g, 0,492 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 50°C durante la noche, la mezcla se enfrió a t.a. y se añadió H₂O (15 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con H₂O. El producto bruto se purificó por HPLC (columna de fase inversa de fenilhexilo Phenomenex, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo blanco (36 mg, 19%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 8,78 (m, 1H), 10,82 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 388 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 21

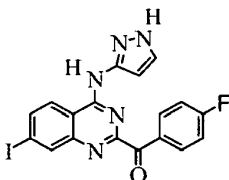
Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



La 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 para preparar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina, sustituyendo la 5-metil-1H-pirazol-3-amina en el ejemplo 20 por la 1H-pirazol-3-amina (11% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,74 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,72-7,55 (m, 5H), 8,81 (m, 1H), 10,95 (s, 1H), 12,58 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 374 (M+H) $^+$.

Ejemplo 22

Preparación de (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



Etapa A: A una disolución de ácido 2-amino-4-yodobenzoico (2,5 g, 9,50 mmol) en DMF (10 ml) a t.a. en atmósfera de argón, se añadieron EDCI (2,18 g, 11,40 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,54 g, 11,40 mmol), DIEA (1,98 ml, 11,40 mmol), y amoníaco (disolución 7,0 N en MeOH; 1,90 ml, 13,30 mmol). La disolución oscura se agitó a t.a. durante la noche y se diluyó con H₂O hasta formarse un precipitado. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O, y se secó con alto vacío durante varias horas para proporcionar la 2-amino-4-yodobenzamida en forma de un sólido marrón (1,3 g, 52%). LC-MS (ESI) m/z 263 (M + H) $^+$.

Etapa B: A una disolución de 2-amino-4-yodobenzamida (1,0 g, 3,61 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) a t.a. se añadió oxalato de dietilo (5 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante 24 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con H₂O hasta formarse un precipitado. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O, y se secó con alto vacío durante varias horas para proporcionar el 7-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 76%) en forma de un sólido marrón. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (t, 3H), 4,48 (q, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 12,78 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 330 (M + H) $^+$.

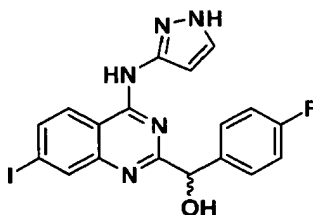
Etapa C: Una suspensión de 7-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,90 mmol) en oxidocloruro de fósforo (10 ml) se calentó a 110°C en atmósfera de argón durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 30% para proporcionar el 4-cloro-7-yodoquinazolina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (0,510 g, 48%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (t, 3H), 4,48 (q, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,25 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 363 (M + H) $^+$.

Etapa D: A una disolución de 4-cloro-7-yodoquinazolina-2-carboxilato de etilo (0,138 g, 0,38 mmol) en DMF (2 ml) a t.a. en atmósfera de argón, se añadieron yoduro potásico (0,069 g, 0,42 mmol), DIEA (0,079 ml, 0,45 mmol), y 1H-pirazol-3-amina (0,038 g, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y después se diluyó con H₂O (15 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O, y se secó con alto vacío durante varias horas para proporcionar el 4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo (0,130 g, 84%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,92 (s, 1H), 12,58 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 410 (M + H) $^+$.

Etapa E: A una suspensión de 4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolina-2-carboxilato de etilo (0,130 g, 0,31 mmol) en THF (5 ml) a -40°C se añadió bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (disolución 1,0 M en THF, 0,797 ml, 0,79 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 5 h, se inactivó con HCl 1,0 N (2,0 ml), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo Phenomenex, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar la (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido amarillo (0,050 g, 34%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,72 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,08 (dd, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,88 (s, 1H), 12,55 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 460 (M + H) $^+$.

Ejemplo 23

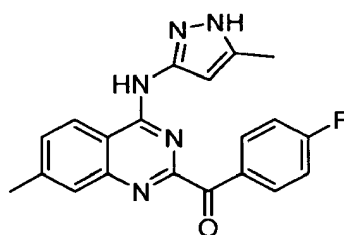
Preparación de (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



A una suspensión del (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 22 (0,032 g, 0,07 mmol) en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (2 ml) a 0°C en atmósfera de argón se añadió NaBH₄ (0,004 g, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h, se inactivó por adición de dos gotas de acetona y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo Phenomenex, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar el (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido blanco (0,020 g, 63%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,64 (s, 1H), 5,88 (s ancho, 1H), 6,80 (bs, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 10,62 (s ancho, 1H), 12,50 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 462 (M + H)⁺.

Ejemplo 24

Preparación de (4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona



Etapa A: A una disolución de 2-amino-4-metilbenzamida (3 g, 20,0 mmol) en THF (40 ml) se añadió 5-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano-2,4-diona del ejemplo 16 (4,7 g, 24 mmol) y la disolución se agitó durante 2 h a 50°C. Después se añadió metóxido sódico en MeOH (al 25%, 5,2 ml, 24 mmol) y la disolución se agitó a 50°C durante la noche. La disolución de la mezcla de reacción se concentró, se añadió HCl 2 N y la mezcla se filtró. El sólido recogido se secó para dar el 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-7-metilquinazolin-4-ol (5,14 g, 91%) que se usó sin más purificación. LC-MS (ESI) m/z 285 (M + H)⁺.

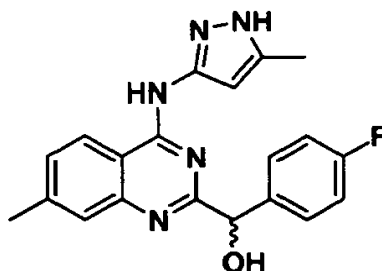
Etapa B: A una disolución de 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-7-metilquinazolin-4-ol (3 g, 10,56 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (5,37 g, 12,67 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. Después se añadió disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Esta suspensión después se filtró y el sólido resultante se secó para dar la (4-fluorofenil)(4-hidroxi-7-metilquinazolin-2-il)metanona bruta (2,65 g, 89%). LC-MS (ESI) m/z 283 (M + H)⁺.

Etapa C: A una disolución de (4-fluorofenil)(4-hidroxi-7-metilquinazolin-2-il)metanona (650 mg, 2,3 mmol) en DCM (4 ml) se añadieron TEA (1,23 ml, 9,2 mmol), DMAP (15 mg, 0,05 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo (905 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 0,5 h. La mezcla bruta se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 0-50% para dar el 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 2-(4-fluorobenzoil)-7-metilquinazolin-4-ilo (790 mg, 63%) que se usó sin más purificación. LC-MS (ESI) m/z 571 (M + Na)⁺.

Etapa D: Una disolución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (225 mg, 2,31 mmol), yoduro potásico (188 mg, 0,088 mmol), y 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 2-(4-fluorobenzoil)-7-metilquinazolin-4-ilo (380 mg, 0,69 mmol) en DMA (2 ml) se agitó a 50°C durante 6 h, después se añadió agua y la disolución se filtró. Después el sólido se secó y se trituroó con acetonitrilo para dar la (4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (36 mg, 14%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 10,57 (s, 1H), 12,18 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 362 (M + H)⁺.

Ejemplo 25

Preparación de (R,S)-(4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol

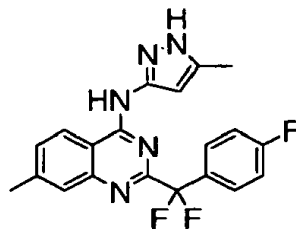


A una suspensión de (4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (40 mg, 0,11 mmol) en MeOH (2 ml), enfriada a 0°C se añadió borohidruro sódico (30 mg, 0,8 mmol). La disolución se dejó

calentar lentamente a t.a. y se agitó durante 2 h. Después, se añadió HCl 1 N, la disolución se agitó durante 10 min, y después se filtró. El sólido bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/CH₃CN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para dar el (R,S)-(4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (17 mg, 42%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,64, (s, 1H), 5,82 (s ancho, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 10,39 (s, 1H), 12,18 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 364 (M + H)⁺.

Ejemplo 26

Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



Etapa A: El cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo se preparó como se ha descrito en el ejemplo 8 etapa B. A una disolución de 2-amino-4-metilbenzamida (4,0 g, 0,026 mol) y TEA (4,35 ml, 0,0312 mol) en DCE (60 ml), se añadió una disolución de cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo (4,90 g, 0,025 mol) en DCE (10 ml) a t.a. y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de añadir EtOAc (200 ml) la mezcla se lavó con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y disolución de salmuera. La disolución orgánica se concentró para dar un sólido blanquecino (5,85 g, 69%). LC-MS (ESI) m/z 305 (M + H)⁺.

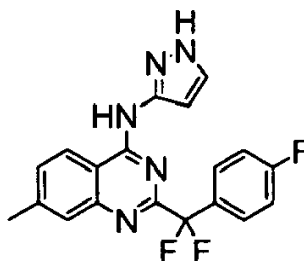
Etapa B: A una disolución de 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil) acetamido)-4-metilbenzamida (5,85 g, 0,0181 mol) en DCE (120 ml) se añadieron TEA (91,5 ml, 0,724 mol) y clorotrimetilsilano (34,4 ml, 0,272 mol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., el sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en una mezcla de EtOAc/THF (1:1) y se lavó con agua y salmuera. El producto puro se obtuvo después de cristalización en EtOAc caliente (2,02 g, 37%); LC-MS (ESI) m/z 305 (M+H)⁺.

Etapa C: Una disolución de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolin-4-ol (0,304 g, 1 mmol) en POCl₃ (5 ml) se calentó a 105°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta se quedó a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno anhidro. El tolueno se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en un pequeño volumen de DCM y se pasó por una almohadilla corta de gel de sílice, usando DCM como disolvente. Se obtuvo la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina en forma de un sólido amarillo pálido (308 mg, 95%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,61 (s, 3H), 7,33 (t, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).

Etapa D: La 2-(Difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 para preparar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina, sustituyendo la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina en el ejemplo 20 por la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolina (13% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,30 (s, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 8,56 (d, 1H), 10,59 (s, 1H), 12,20 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

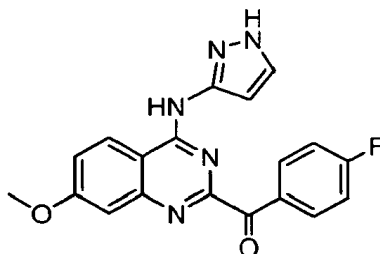


La 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 para preparar la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina, sustituyendo la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina en el ejemplo 20 por la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolina y la 5-metil-1H-pirazol-3-amina en el ejemplo 20 por la 1H-pirazol-3-amina (6%

de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,50 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 4H), 8,69 (d, 1H), 10,72 (s, 1H), 12,51 (s, 1); LC-MS (ESI) m/z 370 (M+H) $^+$.

Ejemplo 28

Preparación de (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



5

Etapa A: Al ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (10,00 g, 59,82 mmol) en DMF (150 ml) a t.a. se añadieron DIEA (16,2 ml, 71,79 mmol), amoníaco 2 N en MeOH (41,8 ml, 83,75 mmol), 1-EDCI (13,76 g, 71,79 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (9,70 g, 71,79 mmol). La disolución se agitó a t.a. en atmósfera de argón. Después de 20 h la disolución se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo 7 veces con EtOAc. Se redujo el volumen de EtOAc y la disolución se lavó con salmuera. La fracción de EtOAc se concentró y se diluyó con éter dietílico. El precipitado resultante se recogió y se secó a vacío para dar un sólido marrón (9,8 gramos, 91%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,69 (s, 3 H) 6,06 (dd, J=8,76, 2,54 Hz, 1 H) 6,19 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 6,72 (s ancho, 2H) 7,48 (d, J=8,67 Hz, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 167 (M+H) $^+$.

10

Etapa B: A la 2-amino-4-metoxibenzamida (6,0 g, 36,11 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DIEA (8,2 ml, 46,94 mmol). La disolución se enfrió a 0°C seguido de la adición gota a gota de clorglioxilato de etilo (4,44 ml, 39,72 mmol) en DCM (50 ml). Después se añadió DMAP (20 mg) seguido de la retirada del baño de enfriamiento. Después de agitar durante 20 h a t.a. en atmósfera de Ar, la mezcla se concentró y la adición de agua condujo a un precipitado que se filtró y se lavó con agua. El secado a vacío dio un sólido (6,9 g, 72%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (t, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,30 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 6,80 (dd, J=8,85, 2,64 Hz, 1 H) 7,64 (s ancho, 1H) 7,89 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=2,64 Hz, 2 H) 13,53 (s, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 250, 289, 330.

15

20

Etapa C: Al 2-(2-carbamoil-5-metoxifenilamino)-2-oxoacetato de etilo (6,9 g, 25,92 mmol) en DCE (300 ml) a t.a. se añadió TEA (144 ml, 1,04 mol) seguido de la adición de cloruro de trimetilsililo (49 ml, 388,7 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo en atmósfera de Ar. Después de 20 h la disolución se enfrió y se vertió en hielo/agua. La capa orgánica se separó y se concentró y después se añadió a la fracción acuosa. La mezcla se acidificó a pH 4 y el precipitado se recogió y se secó a vacío para dar un sólido blanco-marrón (5,4 g, 85%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (t, J=7,16 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,38 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 7,21 (dd, J=8,76, 2,54 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 12,48 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 249 (M+H) $^+$.

25

Etapa D: Al oxiclورو de fósforo (5 ml) se añadió 7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,03 mmol) seguido de dimetilformamida (4 gotas). La disolución se calentó a 85°C durante 2 h y después se concentró. El residuo se enfrió en un baño de enfriamiento a -20°C y se diluyó con EtOAc frío. La disolución fría se lavó con agua fría, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La separación del disolvente dio como resultado un sólido blanco (1,2 g, 100%). LC-MS (ESI) m/z 267 (M+H) $^+$.

30

Etapa E: Al 4-cloro-8-metoxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,88 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron DIEA (0,720 ml, 4,14 mmol), 3-aminopirazol (309 mg, 3,76 mmol), y yoduro potásico (312 mg, 1,88 mmol) a t.a. Después de agitar durante 18 h y 6 h a 40°C, la disolución se concentró. La adición de agua llevó a un precipitado que se recogió y se lavó con agua. El secado a vacío dio un sólido (475 mg, 81%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (t, 3H) 3,94 (s, 3H) 4,39 (q, 2H) 7,16 (s, 1H) 7,28 (m, 1H) 7,34 (m, 1H) 7,74 (s ancho, 1H) 8,65 (m, 1H) 10,65 (s, 1H) 12,50 (s, 1H) LC-MS (ESI) m/z 314 (M+H) $^+$.

35

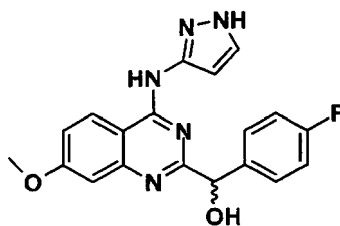
Etapa F: Al 4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (30 mg, 0,10 mmol) en DMA seca (2,5 ml) enfriada en un baño de enfriamiento a -20°C se añadió gota a gota bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 1 N en THF (0,306 ml, 0,306 mmol). Después de 2 h se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio adicional (0,050 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó por adición de una disolución saturada de cloruro amónico. La disolución se concentró y se añadió H $_2$ O. El precipitado se lavó con agua y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 10% para dar un sólido (21 mg, 60%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,73 (s ancho, 1 H) 7,29 (m., 2 H) 7,38 (m, 2H) 7,63 (s ancho, 1 H) 8,08 (m, 2 H) 8,64 (m, 1 H) 10,63 (s ancho, 1 H) 12,47 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 364 (M+H) $^+$.

40

45

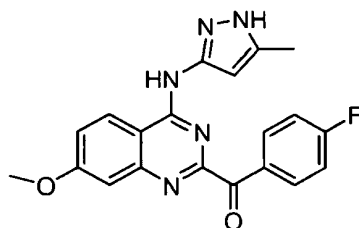
Ejemplo 29

Preparación de (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



A la (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en MeOH/DMF 2:1 (4,5 ml) a t.a. se añadió borohidruro sódico (8 mg, 0,21 mmol) en una porción. Después de agitar durante 40 min, se añadió una disolución de LiOH (60 mg) en H₂O (1 ml) y se continuó agitando durante 45 min. La disolución se concentró y se diluyó con agua lo que condujo a la formación de un precipitado blanco (32 mg). El precipitado se recogió y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa con sílice eluyendo con MeOH/DCM al 10% para proporcionar el (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido blanco (10 mg, 20%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 5,64 (m, 1 H) 5,77 (s ancho, 1 H) 6,80 (s ancho, 1 H) 7,12 (m, 4 H) 7,19 (s ancho, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,66 (s ancho, 1 H) 8,49 (m, 1 H) 10,38 (s ancho, 1 H) 12,44 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 30



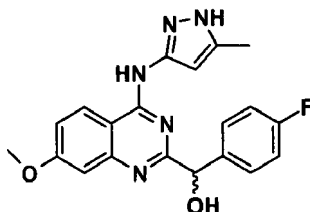
Preparación de (4-fluorofenil)(7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona

Etapa A: Al 4-cloro-7-metoxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (600 mg, 2,26 mmol) en DMF (8 ml) se añadieron DIEA (0,864 ml, 4,96 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (657 mg, 6,77 mmol), y yoduro potásico (374 mg, 2,26 mmol) a t.a. Después de agitar durante 18 h a 40°C la disolución se concentró, y la adición de agua condujo a un precipitado que se recogió y se lavó con agua. El secado a vacío dio un sólido (570 mg, 77%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (t, 3H) 2,27 (s, 3) 3,93 (s, 3H) 4,36 (q, 2H) 6,93 (s, 1H) 7,25 (m, 1H) 7,32 (s ancho, 1H) 8,62 (m, 1H) 10,53 (s, 1H) 12,18 (s, 1H) LC-MS (ESI) m/z 328 (M+H)⁺.

Etapa B: Al 7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (379 mg, 1,16 mmol) en DMA seca (16 ml) enfriado en un baño a -30°C se añadió gota a gota bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 1 N en THF (4,05 ml, 4,05 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó por adición de una disolución saturada de cloruro amónico. La disolución se concentró y se añadió H₂O. El precipitado se lavó con agua y éter dietílico para dar un sólido amarillo (415 mg, 95%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 (s ancho, 3 H) 3,92 (s ancho, 3 H) 6,48 (s ancho, 1 H) 7,27 (s ancho, 2 H) 7,39 (s ancho, 2 H) 8,07 (s ancho, 2 H) 8,62 (s ancho, 1 H) 10,50 (s ancho, 1 H) 12,15 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 378 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

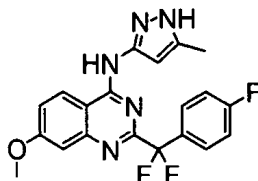
Preparación de (R,S)-(4-fluorofenil)(7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol



A la (4-fluorofenil)(7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (150 mg, 0,40 mmol) en una disolución de MeOH/DMF 2:1 (8 ml) enfriada a 0°C se añadió borohidruro sódico (23 mg, 0,60 mmol) en una porción. Después de agitar durante 2 h a t.a. la disolución se enfrió a 0°C y se inactivó por adición de HCl 1 N. La disolución se concentró y se diluyó con agua, lo que condujo a la formación de un precipitado blanco (130 mg). El precipitado se recogió y se purificó en sílice eluyendo con MeOH/DCM de 3 a 15%, lo que dio un sólido blanco (20 mg, 13%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 5,62 (m, 1 H) 5,74 (m, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 6,96 - 7,19 (m, 4 H) 7,51-7,55 (m, 2 H) 8,49 (m, 1 H) 10,22 (s, 1 H) 12,08 (s ancho, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



Etapa A: El cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo se preparó como se ha descrito en el ejemplo 8 etapa B. A una disolución de 2-amino-4-metoxibenzamida (0,415 g, 2,5 mmol) y TEA (0,418 ml, 3 mmol) en DCE (15 ml) se añadió una disolución de cloruro de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetilo (0,579 mg, 2,78 mmol) en DCE (5 ml) a t.a. y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de añadir EtOAc (200 ml) la mezcla se lavó con HCl 1 N, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y disolución de salmuera. La disolución orgánica se concentró para dar un sólido blanquecino (371 g, 44%). LC-MS (ESI) m/z 339 (M + H)⁺.

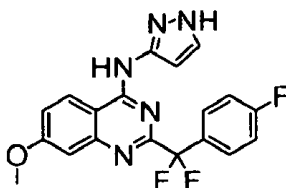
Etapa B: El 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxiquinazolin-4-ol se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 para preparar el 2-(difluoro(4-fluorofenil)-7-fluoroquinazolin-4-ol, sustituyendo la 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)-4-fluorobenzamida en el ejemplo 20 por la 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)-4-metoxibenzamida. El producto bruto (~100% de rendimiento) se llevó directamente a la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (s, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,75(m, 2H), 8,04 (d, 1H), 12,96 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 321 (M + H)⁺.

Etapa C: La 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxiquinazolina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 26 para la síntesis de la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolina, sustituyendo el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolin-4-ol en el ejemplo 26 por el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxiquinazolin-4-ol. La 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxiquinazolina se aisló en forma de un sólido amarillo claro (0,290 g, 89%). LC-MS (ESI) m/z 339 (M + H)⁺.

Etapa D: La 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-quinazolin-4-amina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 para preparar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina, sustituyendo la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina en el ejemplo 20 por la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxiquinazolina (36% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 4H), 7,71-7,66 (m, 1H), 8,58 (d, 2H), 10,53 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 400 (M + H)⁺.

Ejemplo 33

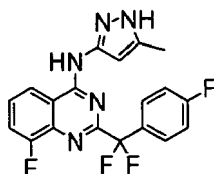
Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



La 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 para preparar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina, sustituyendo la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina en el ejemplo 20 por la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxiquinazolina y la 5-metil-1H-pirazol-3-amina en el ejemplo 20 por la 1H-pirazol-3-amina (24% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,17 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,43-7,22 (m, 4H), 7,71-7,67 (m, 3H), 8,60 (d, 1H), 10,70 (s, 1H), 12,50 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 386 (M + H)⁺.

Ejemplo 34

Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-8-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



Etapa A: La 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil) acetamido)-3-fluorobenzamida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 32 para preparar la 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)-4-metoxibenzamida, sustituyendo la 2-amino-4-metoxibenzamida en el ejemplo 32 por la 2-amino-3-fluorobenzamida. El producto se purificó en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH como eluyente (20%); LC-MS (ESI) m/z 327 (M + H)⁺.

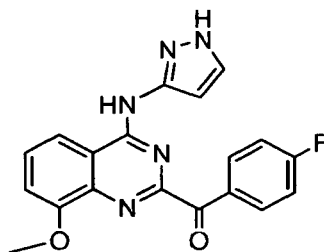
Etapa B: Una disolución de 2-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)-3-fluorobenzamida (0,235 g, 0,72 mmol) en ácido acético (2 ml) se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y después se añadió agua. El sólido se recogió por filtración y se lavó con H₂O. El 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil-8-fluoroquinazolin-4-ol se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (0,135 g, 61%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,97 (m, 1H), 13,43 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 309 (M + H)⁺.

Etapa C: La 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-8-fluoroquinazolina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 26 para preparar la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolina, sustituyendo el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metilquinazolin-4-ol en el ejemplo 26 por el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-8-fluoroquinazolin-4-ol (94% de rendimiento). LC-MS (ESI) m/z 327 (M + H)⁺.

Etapa D: La 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-8-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 20 para preparar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina, sustituyendo la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoroquinazolina en el ejemplo 20 por la 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-8-fluoroquinazolina. El compuesto puro se obtuvo después de triturar con MeOH (34%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 3H), 8,51 (d, 1H), 10,85 (s, 1H), 12,25 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 388 (M + H)⁺.

Ejemplo 35

Preparación de (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



Etapa A: Al ácido 2-amino-3-metoxibenzoico (8,11 g, 48,52 mmol) en DMF (150 ml) a t.a. se añadieron DIEA (13,2 ml, 58,22 mmol), amoníaco 2 N en MeOH (33,96 ml, 67,92 mmol), EDCI (11,16 g, 58,22 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (7,87 g, 58,22 mmol). La disolución se agitó a t.a. en atmósfera de argón. Después de 20 h, la disolución se diluyó con agua y se extrajo 10 veces con EtOAc. Se redujo el volumen de EtOAc y se lavó con salmuera. La fracción de EtOAc se concentró y se diluyó con éter dietílico. El sólido marrón resultante se recogió y se secó a vacío para dar la 2-amino-3-metoxibenzamida (6,08 g, 76%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 6,26 (s ancho, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,12 (s ancho, 1H), 7,19 (dd, J=8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H) LC-MS (ESI) m/z 167 (M+H)⁺.

Etapa B: A la 2-amino-3-metoxibenzamida (1 g, 6,02 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIEA (1,37 ml, 7,82 mmol). La disolución se enfrió a 0°C seguido de la adición gota a gota de clorogioxalato de etilo (0,808 ml, 7,22 mmol) en DCM (5 ml). Después de la adición, se añadió dimetilaminopiridina (10 mg) seguido de retirada del baño de enfriamiento. Después de agitar 20 h a t.a. en atmósfera de Ar, la mezcla se lavó con agua y se cromatógrafió en sílice eluyendo con EtOAc/DCM (de 20 a 60%) y MeOH/DCM (de 2 a 15%) para dar un sólido blanco (770 mg, cuantitativo). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (t, J=7,16 Hz, 3H) 3,79 (s, 3 H) 4,29 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 7,16 (dd, J=17,2, 1,2 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=17,8, 1,2 Hz, 1 H) 7,27-7,39 (m, 1 H) 7,44 (s ancho, 1 H) 7,67 (s ancho, 1 H) 10,14 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 250 (M-16)⁺.

Etapa C: Al 2-(2-carbamoi-6-metoxifenilamino)-2-oxoacetato de etilo (3,4 g, 12,77 mmol) en DCE (50 ml) a t.a. se añadió TEA (71 ml, 511 mmol) seguido de la adición rápida de cloruro de trimetilsililo (21 ml, 191 mmol) en 20 segundos. La disolución heterogénea se calentó a reflujo en atmósfera de Ar. Después de 18 h, la disolución se enfrió y se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se acidificó a pH 3-4 y el producto precipitado se recogió por filtración. La capa ácida se extrajo 4 veces con EtOAc. La capa acuosa se hizo básica a pH 7 con disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron hasta 50 ml. Se añadió éter dietílico (10 ml) y se recogió el precipitado resultante. La combinación de ambos precipitados dio un sólido marrón (3,85 g, cuantitativo). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,39 (q, J=6,97 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=8,10 Hz, 1 H) 7,58 (t, J=8,01 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 12,56 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 249 (M+H)⁺.

Etapa D: Al oxiclورو de fósforo (2 ml) se añadió 8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (100

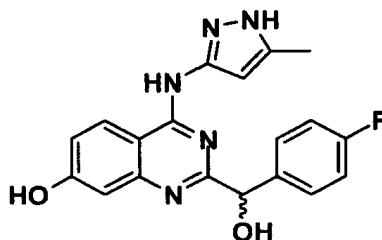
mg, 0,403 mmol) seguido de dimetilformamida (2 gotas). La disolución se calentó a 80°C durante 1,5 h, y después se concentró. El residuo se enfrió en un baño de enfriamiento a -20°C y se diluyó con EtOAc frío. La disolución fría se lavó con agua fría, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y salmuera. La separación del disolvente dio como resultado un sólido blanco (98 mg, 91%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 4,45 (q, J=7,03 Hz, 2 H) 7,51 - 7,76 (m, 1 H) 7,76 - 8,12 (m, 2 H).

Etapa E: Al 4-cloro-8-metoxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (550 mg, 2,07 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se añadieron DIEA (0,468 ml, 2,69 mmol), 3-aminopirazol (221 mg, 2,69 mmol), y yoduro potásico (343 mg, 2,07 mmol) a t.a. Después de agitar durante 18 h, se añadió 3-aminopirazol (100 mg) adicional y se continuó agitando durante 5 h. La disolución se vertió en agua y se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico para dar un sólido amarillo (510 mg, 79% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 137 (t, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,38 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 7,18 (s ancho, 1 H) 7,38 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 7,75 (s ancho, 1 H) 8,25 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H) 12,53 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺.

Etapa F: Al 4-(1H-pirazol-3-ilamino)-8-metoxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,64 mmol) en THF seco (8 ml) enfriado a -40°C se añadió gota a gota a lo largo de 2 min bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 1 N en THF (2,17 ml, 2,17 mmol). Después de 1,5 h la mezcla de reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La disolución se concentró y se añadió H₂O. El precipitado se lavó con agua y éter dietílico para dar la 4-(1H-pirazol-3-ilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido amarillo (74 mg, 87% de pureza por LC/MS). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,75 (s, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 3 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 8,07-8,12 (m, 2 H) 8,2 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 10,64 (s ancho, 1 H) 12,51 (s ancho, 1 H) LC-MS (ESI) m/z 364 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

Preparación de (R,S)-2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-ol



Etapa A: A la 2-amino-4-metoxibenzamida (7,0 g, 42 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió tribromuro de boro (25 g, 100 mmol) a t.a. Después de calentar a 40°C durante 20 h, se añadió tribromuro de boro 1 N en THF (40 ml), y la reacción se calentó a 50°C durante 20 h. La mezcla se enfrió y se inactivó por adición de disolución acuosa de bicarbonato sódico. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar la 2-amino-4-hidroxibenzamida en forma de un sólido blanco (2,0 g). Las aguas madre se concentraron, se diluyeron con MeOH, se filtraron y se concentraron. El residuo se diluyó de nuevo con MeOH, se filtró y se concentró, y el residuo resultante se cromatografió en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 5-15% para dar la 2-amino-4-hidroxibenzamida en forma de un sólido blanco (4,7 gramos). Los sólidos se combinaron para un rendimiento total de 6,7 g (cuantitativo). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,91 (dd, J=8,67, 2,26 Hz, 1 H) 6,03 (d, J=2,45 Hz, 1H) 6,62 (s ancho, 2 H) 7,38 (d, J=8,67 Hz, 1H) 9,45 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z 153 (M+H)⁺.

Etapa B: A una disolución de NaH al 95% (1,82 g, 72,30 mmol) en DMF (100 ml) a 10°C se añadió 2-amino-4-hidroxibenzamida (10,0 g, 66,72 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura inferior a aproximadamente 15°C. Se retiró el baño de enfriamiento y la disolución se dejó calentar a 40°C a lo largo de 25 min. La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió gota a gota una disolución de bromuro de bencilo (7,8 ml, 66,72 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla se dejó calentar a t.a. Después de agitar durante 20 h a t.a., la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó por adición de disolución acuosa de cloruro amónico. La disolución se concentró y se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc. El precipitado anterior y los extractos de acetato de etilo se combinaron y se cromatografiaron en gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM al 20-80% para proporcionar la 2-amino-4-(benciloxi)benzamida en forma de un sólido (6,8 g, 43%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,04 (s, 2 H) 6,14 (dd, J=8,76, 2,54 Hz, 1 H) 6,27 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 6,71 (s ancho, 2 H) 7,26 - 7,58 (m, 6 H). LC-MS (ESI) m/z 243 (M+H)⁺.

Etapa C: A una disolución de 2-amino-4-(benciloxi)benzamida (4,0 g, 16,5 mmol) en THF (60 ml) se añadió una disolución de 5-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolano-2,4-diona (3,65 g, 18,6 mmol) del ejemplo 16 en THF (20 ml) en porciones a t.a. Después de calentar a 63°C durante 18 h, la disolución se enfrió y se concentró. Después de añadir H₂O, la disolución se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/DCM de 10 a 80% proporcionó la 4-(benciloxi)-2-(2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamido)benzamida en forma de un sólido espumoso (4,1 g, 64%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,06 (m, 1H), 5,12 (s, 2 H) 6,68 - 6,74 (m, 1H) 7,14-7,20 (m, 2 H) 7,32-7,51 (m,

6 H) 7,77 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 8,05 (s ancho, 1 H) 8,30 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 12,73 (s, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 392 (M-2).

Etapa D: A la 4-(benciloxi)-2-((4-fluorofenil)-2-hidroxiacetamido)benzamida (4,1 g, 10,4 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se añadió disolución acuosa de carbonato potásico 20% (5 ml). Después de calentar y agitar a 80°C durante 20 h, la disolución se enfrió y se concentró hasta un sólido. El sólido se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar la 7-(benciloxi)-2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco (3,51 g, 90%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,25 (s, 2 H) 5,55 (s, 1H) 7,10 - 7,21 (m, 4 H) 7,36 - 7,48 (m, 5 H) 7,56-7,61 (m, 2 H) 7,97 (d, J=8,67 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺.

Etapa E: A la 4-(benciloxi)-2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (3,5 g, 9,3 mmol) en DMSO (15 ml) y CHCl₃ (30 ml) a 0°C se añadió en porciones peryodinato de Dess-Martin (5,52 g, 13,02 mmol). Después de agitar durante 6 h, se añadió una mezcla 1:1 de disolución acuosa de tiosulfato sódico pentahidrato al 10% y disolución acuosa de bicarbonato sódico. Tras la agitación con DCM, se formó un precipitado que se recogió por filtración. El filtrado se extrajo 3 veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico. La concentración y combinación con el precipitado inicial dio la 7-(benciloxi)-2-(4-fluorobenzil)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco (3,0 g, 86%). LC-MS (ESI) m/z 375 (M+H)⁺.

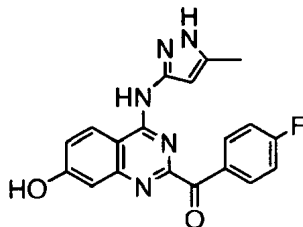
Etapa F: Al oxiclورو de fósforo (10 ml) enfriado a 5°C se añadió en porciones 7-(benciloxi)-2-(4-fluorobenzil)quinazolin-4(3H)-ona (500 mg, 1,34 mmol) seguido de la adición de DMF (4 gotas). La mezcla se calentó a 56°C a lo largo de 10 min y se mantuvo a esta temperatura durante 2 min, después se retiró el baño de calentamiento. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, después la disolución se lavó con agua fría, disolución saturada de bicarbonato sódico (ac.), salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La disolución se concentró para proporcionar la (7-(benciloxi)-4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido blanquecino (380 mg, 72%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,40 (s, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 5 H) 7,52 - 7,55 (m, 2 H) 7,66-7,71 (m, 2 H) 8,09 - 8,14 (m, 2 H) 8,31 (d, J=9,04 Hz, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 393 (M+H)⁺.

Etapa G: A la (7-(benciloxi)-4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (380 mg, 0,97 mmol) en DMF (10 ml) a t.a. se añadió DIEA (500 ul, 2,90 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (280 mg, 2,90 mmol), y KI (161 mg, 0,97 mmol). Después de agitar a 40°C durante 18 h, la disolución se enfrió y se diluyó con agua. Después de reposar a 0°C durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar la (7-(benciloxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido amarillo (365 mg, 83%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 5,30 (s, 2 H) 6,48 (s, 1H) 7,33 - 7,44 (m, 8 H) 7,50-7,52 (m, 2 H) 8,07 (m, 2 H) 8,65 (m, 1 H) 10,53 (s, 1 H) 12,18 (s, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 454 (M+H)⁺.

Etapa H: A Pd/C al 10% (200 mg) se añadió una disolución de (7-(benciloxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (390 mg, 0,99 mmol) en DMF (30 ml). Después de agitar en atmósfera de H₂ a 1 atm durante 18 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se pasó por una columna corta de gel de sílice, eluyendo primer con EtOAc/DCM de 10 a 30% seguido de 1-5% de AcOH/9-5% de MeOH/90% de DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se lavaron con bicarbonato sódico seguido de evaporación para proporcionar el (R,S)-2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-ol en forma de un sólido blanco (130 mg, 36%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 5,59 (s ancho, 1 H) 5,73 (m, 1 H) 6,38 (m, 1 H) 6,99 (s ancho, 2 H) 7,14 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 8,39 (s ancho, 1 H) 10,11 (s ancho, 1 H) 12,06 (s ancho, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

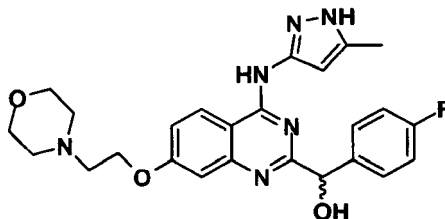
Preparación de (4-fluorofenil)(7-hidroxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona



Al 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-ol (50 mg, 0,14 mmol) en DMSO/DCM 1:3 se añadió peryodinato de Dess-Martin (81 mg, 0,19 mmol) en una porción. Después de agitar durante 1 h a t.a., la disolución se enfrió a 0°C y se inactivó por adición de una mezcla 1:1 de disolución de tiosulfato sódico pentahidrato al 10% y disolución saturada de bicarbonato sódico. El precipitado oscuro resultante se recogió y se cromatografió en sílice eluyendo con MeOH/DCM de 2 a 10%. La trituración del sólido coloreado con MeOH proporcionó la (4-fluorofenil)(7-hidroxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona en forma de un sólido blanco (7 mg, 14%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 3H), 6,47 (s ancho, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,57 (m, 2H), 10,41 (s ancho, 1H), 10,60 (s ancho, 1H), 12,15 (s ancho, 1H). LC-MS (ESI) m/z 364 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

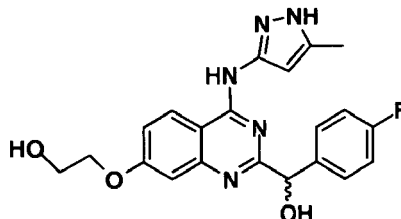
Preparación de (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol



- 5 Al (R,S)-2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-ol (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron 4-(2-cloroetil)morfolina (51 mg, 0,27 mmol) y carbonato de cesio (134 mg, 0,41 mmol) a t.a. Después de calentar a 40°C durante 18 h la disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM de 2 a 10% proporcionó el (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol en forma de un sólido (26 mg, 40%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (s ancho, 3 H) 2,75 (m 3 H) 3,59 (m, 6H) 4,26 (m, 3H) 5,63 (m, 1 H) 5,75 (m, 1 H) 6,43 (s ancho, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 4 H) 7,53 (m, 2 H) 8,47 (m, 1 H) 10,23 (s ancho, 1 H) 12,09 (s ancho., 1 H). LC-MS (ESI) m/z 479 (M+H)⁺.
- 10

Ejemplo 39

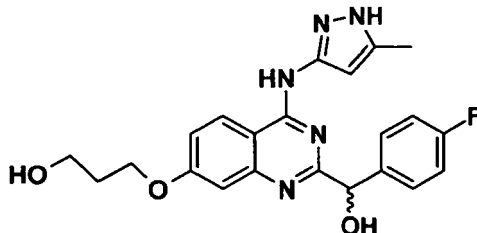
Preparación de (R,S)-2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)etanol



- 15 El (R,S)-(7-(2-(terc-butildimetilsililo)etoxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 38 para la síntesis del (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol, sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina en el ejemplo 38 por el (2-bromoetoxi)(terc-butildimetilsilano para proporcionar 150 mg de sólido impuro bruto. Al sólido bruto (150 mg) en THF (1 ml) se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 ml) a t.a. Después de 18 h, la disolución se concentró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La cromatografía del residuo en gel de sílice eluyendo con (1% de NH₄OH, 9% de MeOH)/DCM al 2-8% proporcionó el (R,S)-2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)etanol en forma de un sólido (31 mg, 18%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,84 (q, J=5,09 Hz, 2 H) 4,22 (t, J=4,71 Hz, 2 H) 5,01 (t, J=5,46 Hz, 1 H) 5,69 (m, 1 H) 5,83 (s ancho, 1 H) 6,47 (s ancho, 1 H) 7,17- 7,25 (m, 4 H) 7,59 (m, 2 H) 8,54 (d, J=9,04 Hz, 1 H) 10,30 (s ancho, 1 H) 12,15 (s ancho, 1 H). LC-MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺.
- 20
- 25

Ejemplo 40

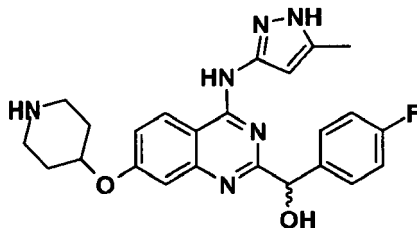
Preparación de (R,S)-3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)propan-1-ol



- 30 El (R,S)-3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)propan-1-ol se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 38 para la síntesis del (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol, sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina en el ejemplo 38 por el 3-cloropropan-1-ol (35 mg, 30%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,96 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 3,60 (m, 2 H) 4,26 (t, J=6,41 Hz, 2 H) 5,97 (s, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 7,24-7,41 (m, 4 H) 7,60 (m, 2 H) 7,70 (s ancho, 1H) 8,73 (d, J=9,42 Hz, 4 H) 11,87 (s ancho, 1 H) 12,56 (s ancho, 1 H) 14,21 (s ancho, 1H). LC-MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

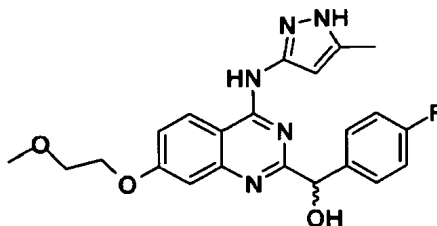
Preparación de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-2-il)metanol



El compuesto intermedio (R,S)-4-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo (105 mg) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 38 para la síntesis del (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol, sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina en el ejemplo 38 por el 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Al 4-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 18,2 mmol) en un matraz a 0°C se añadió HCl/dioxano 4 N (5 ml). Después de agitar durante 20 h, se separó el disolvente y el residuo se agitó con DCM y disolución acuosa de bicarbonato sódico. Se separaron los disolventes y el residuo resultante se extrajo con MeOH/DCM. Los extractos se concentraron y el residuo se cromatografió por HPLC de fase inversa para proporcionar el (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-2-il)metanol en forma de un sólido blanco (32 mg, 21%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (m, 2 H) 1,89 (s, 13 H) 1,89 (s, 3 H) 1,98 (m, 2 H) 2,68 (m, 2 H) 2,99 (m, 2 H) 4,66 (m, 4 H) 5,62 (s, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 6,36 (b., 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 4 H) 7,52 (m, 2 H) 8,45 (m., 1H), 10,29 (s ancho, 1H). LC-MS (ESI) m/z 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

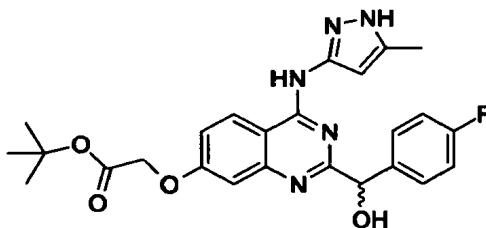
Preparación de (R,S)-(4-fluorofenil)(7-(2-metoxietoxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol



El (R,S)-(4-fluorofenil)(7-(2-metoxietoxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol se obtuvo (35 mg, 25%) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 38 para la síntesis del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol, sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina en el ejemplo 38 por el 1-bromo-2-metoxietano. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,63 (s ancho, 1H), 5,77 (s ancho, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 8,47 (m, 1H), 10,25 (s ancho, 1H), 12,09 (s ancho, 1H). LC-MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

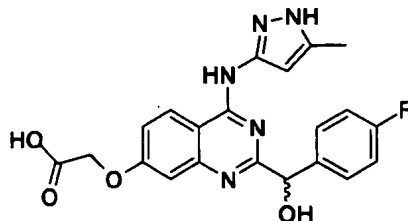
Preparación de (R,S)-2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acetato de terc-butilo



El (R,S)-2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acetato de terc-butilo se preparó (70 mg, 30%) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 38 para la síntesis del (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol, sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina en el ejemplo 38 por el 2-bromoacetato de terc-butilo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 8,50 (m, 1H), 10,26 (s ancho, 1H), 12,09 (s ancho, 1H). LC-MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

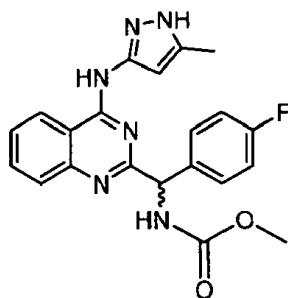
Preparación del ácido (R,S)-2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acético



- 5 Al (R,S)-2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acetato de terc-butilo (26 mg, 0,05 mmol) del ejemplo 43 en DCM (1 ml) a 0°C se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 18 h a 0°C se separó el disolvente y el residuo se trituró con DCM para dar el ácido (R,S)-2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acético en forma de un sólido (20 mg, 87%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-_d₆) δ ppm 2,27 (s, 3H), 5,93 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,22-7,43 (m, 4H), 7,59 (m, 3H), 8,71 (m, 1H) LC-MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺.
- 10

Ejemplo 45

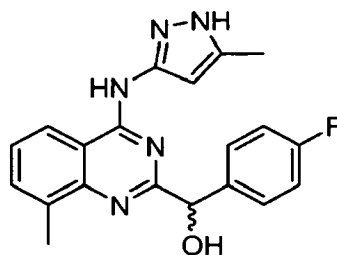
Preparación de (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-4H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metilcarbamato de metilo



- 15 Etapa A: A la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-4H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 3 (0,700 g, 2,15 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrocloreto de metoxilamina (0,336 g, 4,02 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 min. Se añadió agua y el precipitado amarillo se recogió por filtración y se lavó con MeOH para proporcionar la O-metiloxima de la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (0,88 g). LC-MS (ESI) m/z 377 (M + H)⁺.
- 20 Etapa B: A una disolución de la O-metiloxima de la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (0,88 g, 2,33 mmol) en ácido acético (25 ml) se añadió cinc en polvo (3,0 g, 46 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con CH₃CN/H₂O al 30-50% que contenía 0,05% de HOAc para proporcionar la (R,S)-2-(amino(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido amarillo claro (105 mg, 40%). LC-MS (ESI) m/z 349 (M + H)⁺.
- 25 Etapa C: A una disolución de (R,S)-2-(amino(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (0,105 g, 0,3 mmol) en THF seco (3 ml) se añadió gota a gota cloroformato de metilo (0,02 ml, 0,3 mmol). Se añadió DIEA (0,06 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 5 min. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con CH₃CN/H₂O que contenía 0,05% de HOAc para proporcionar el (R,S)-(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metilcarbamato de metilo en forma de un polvo blanco (35 mg, 29% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-_d₆) δ 2,2 (s, 3 H) 3,57 (s, 3H) 5,8 (s, 1H) 6,4 (s, 1H) 7,1 - 7,2 (m, 2H) 7,4 - 7,5 (m, 3H) 7,7-7,9 (m, 3H) 8,5 (s, 1H) 10,42 (s, 1H) 12,25 (s, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 407 (M+H)⁺.
- 30

Ejemplo 46

- 35 Preparación de (R,S)-(4-fluorofenil)(8-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol



Etapa A: A una disolución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (4,0 g, 26,5 mmol) en DMF desgasificada (40 ml) se añadió HOBt (4,28 g, 31,7 mmol), DIEA (5,52 ml, 31,7 mmol), y NH_3/MeOH 2 N (19 ml, 37,1 mmol). La disolución se agitó a t.a. durante 16 h, y después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 10-60% para proporcionar la 2-amino-3-metilbenzamida en forma de un sólido (2,52 g, 63%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 3H), 6,40 - 6,47 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,72 (d ancho, 1H).

Etapa B: A una disolución de 2-amino-3-metilbenzamida (1,50 g, 10,0 mmol) y DIEA (2,61 ml, 15 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió cloroacetato de etilo (1,23 ml, 11,0 mmol). La disolución se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 20 -100% para proporcionar el 2-(2-carbamoyl-6-metilfenilamino)-2-oxoacetato de etilo en forma de un sólido blanco (490 mg, 20%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,33-7,57 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 10,67 (s, 1H).

Etapa C: A una disolución de 2-(2-carbamoyl-6-metilfenilamino)-2-oxoacetato de etilo (490 mg, 1,96 mmol) y TEA (10,4 ml, 75 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TMS-Cl (3,6 ml, 29 mmol) y la disolución se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 X 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 10-40% para proporcionar el 4-hidroxi-8-metilquinazolina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido (330 mg, 72%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,64 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 12,62 (s ancho, 1H).

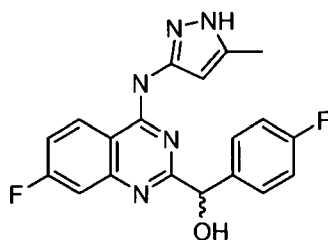
Etapa D: Una mezcla de 4-hidroxi-8-metilquinazolina-2-carboxilato de etilo (330 mg, 1,39 mmol), POCl_3 (20 ml), y DMF (3 gotas) se agitó a 80°C durante 48 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo sólido se repartió entre DCM (100 ml) y H_2O fría (100 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 X 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el 4-cloro-8-metilquinazolina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido (320 mg, 90%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (m, 1H).

Etapa E: A una disolución de 4-cloro-8-metilquinazolina-2-carboxilato de etilo (320 mg, 0,43 mmol) en THF (10 ml) a -40°C se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 1 M (1,55 ml, 1,55 mmol), y la mezcla se agitó a -40°C durante 1 h. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada NH_4Cl y la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y H_2O (100 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 X 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar un sólido (370 mg). Una disolución del sólido anterior (370 mg, 1,22 mmol) y KI (224 mg, 1,35 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante 30 min, y después se añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-amina (257 mg, 2,63 mmol) y DIEA (275 μl , 1,60 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 24 h. Se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó varias veces con agua. El producto bruto se purificó por HPLC eluyendo con ACN/ H_2O al 10-80% que contenía HOAc al 0,05% para proporcionar la (4-fluorofenil)(8-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona en forma de un sólido (64 mg, 14%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,20 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 6,56 (s ancho, 1H), 7,40 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,59 (s ancho, 1H), 12,20 (s ancho, 1H).

Etapa F: Una mezcla de (4-fluorofenil)(8-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (64 mg, 0,177 mmol) y NaBH_4 (15 mg, 0,355 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió gota a gota HCl 1 M hasta obtener una mezcla homogénea, y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta que se formó un precipitado sólido. El sólido se recogió por filtración lavando con H_2O para proporcionar el (R,S)-4-(4-fluorofenil)(8-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol en forma de un sólido (42 mg, 66%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,25 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 10,31 (s ancho, 1H), 12,11 (s ancho, 1H), LC-MS (ESI) m/z 364 (M + H) $^+$.

Ejemplo 47

Preparación de (R,S)-7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



Etapa A: A una disolución de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (4,0 g, 25,8 mmol) en DMF desgasificada (50 ml) se añadieron HOBt (4,19 g, 31 mmol), DIEA (5,4 ml, 31 mmol), EDCI (5,94 g, 31 mmol) y NH_3/MeOH 2 N (18 ml, 36,1 mmol). La disolución se agitó a t.a. durante 48 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar la 2-amino-4-fluorobenzamida en forma de un sólido (2,89 g, 66%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,28 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,90 (s ancho, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,71 (d ancho, 1H).

Etapa B: Una disolución de 2-amino-4-fluorobenzamida (750 mg, 4,40 mmol), oxalato de dietilo (20 ml) y AcOH (8 ml) se agitó a 140°C durante 16 h. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 7-fluoro-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido (235 mg, 22%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (t, $J=7,08$ Hz, 2 H), 4,39 (q, $J=7,08$ Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 11,97 (s ancho, 1H), 12,77 (s ancho, 1H).

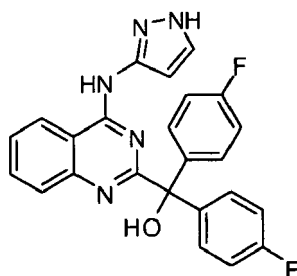
Etapa C: Una mezcla de 7-fluoro-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (235 mg, 1,38 mmol), POCl_3 (15 ml), y DMF (3 gotas) se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre H_2O fría (100 ml) y DCM (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 X 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 20-80% para proporcionar el 4-cloro-7-fluoroquinazolina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido (128 mg, 37%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (t, $J=7,10$ Hz, 3H), 4,45 (q, $J=7,10$ Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,37 - 8,65 (m, 1H).

Etapa D: A una disolución de 4-cloro-7-fluoroquinazolina-2-carboxilato de etilo (122 mg, 0,479 mmol) en 5 ml de THF a -40°C se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio/THF 1 M (0,58 ml, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre H_2O (100 ml) y DCM (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 X 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido (130 mg) que contenía la (4-cloro-7-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona. Una disolución del sólido (130 mg, aproximadamente 0,43 mmol) y KI (78 mg, 0,47 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a t.a. durante 30 min, y después se añadieron 5-metil-1H-pirazol-3-amina (88 mg, 0,88 mmol) y DIEA (96 μl , 0,56 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h, y después se añadió agua. El sólido precipitado se recogió por filtración lavando con agua. El sólido se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con ACN/ H_2O al 10-80% que contenía HOAC al 0,05% para proporcionar (7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido (96 mg, 45%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,18 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 8,84 (m, 1H), 10,80 (s, 1H), 12,08 (s ancho, 1H).

Etapa E: Una disolución de (7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (96 mg, 0,26 mmol) y NaBH_4 (21 mg, 0,53 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó a t.a. durante 24 h, y después se añadió gota a gota HCl 1 M hasta obtener una mezcla homogénea. La mezcla se agitó durante 5 min, y después se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta formarse un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con H_2O para proporcionar el (R,S)-(7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido (62 mg, 64%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) (una o más impurezas presentes) δ 2,25 (s), 5,66 (1H), 5,84 (1H), 6,44 (s ancho, 1H), 7,14 (m), 7,37 - 7,50 (m), 7,47-7,68 (m), 8,56 - 8,91 (m, 1H), 10,50 (s ancho, 1H), 12,15 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 368 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 48

Preparación de (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)bis(4-fluorofenil)metanol

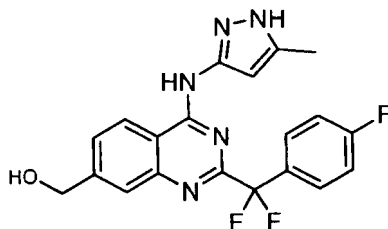


Etapa A: Una mezcla agitada de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (709 mg, 3 mmol), 3-aminopirazol (274 mg, 3,3 mmol), yoduro potásico (498 mg, 3 mmol) y DIEA (574 ml, 3,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 50°C durante 2 h y después se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó con alto vacío a 50°C durante 3 h para proporcionar el 4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (595 mg, 70%). LC-MS (ESI) m/z 284 (M+H)⁺.

Etapa B: A una disolución agitada de 4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolina-2-carboxilato de etilo (595 mg, 2,1 mmol) en THF (15 ml) a -40°C, se añadió gota a gota una disolución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 2 M en THF (4,2 ml, 8,4 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 2 h y después se almacenó a -30°C durante 18 h. La reacción se inactivó por adición de HCl 0,5 N a 0°C y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El precipitado sólido de las capas orgánicas combinadas se separaron por filtración y el filtrado resultante se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-5% para proporcionar el 4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)bis(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido (75 mg, 8%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,67 (d, J= 8,1, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 4H), 7,07-7,13 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,26 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

Preparación de (2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il)metanol



Etapa A: Una mezcla de ácido 4-(metoxycarbonil)-3-nitrobenzoico (200 mg) y NH₄OH concentrado (30 ml) en un tubo sellado, se calentó a 105°C durante la noche. Después de enfriar a t.a. la mezcla se concentró a presión reducida y después se añadió HCl 2 N (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo en MeOH (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,2 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y EtOAc (50 ml), la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo en EtOH (30 ml) se añadió Pd/C al 10% (10 mg), y la mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de H₂ (1 atm) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de Celite lavando con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 5% para proporcionar el 3-amino-4-carbamoylbenzoato de metilo en forma de un sólido blanco (142 mg, 82,5%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 6,75 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,62 (d, 1H) 7,89 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 211 (M+H)⁺.

Etapa B: A una disolución de 4-carbamoyl-3-(2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamido)benzoato de metilo (1,3 g, 3,5 mmol) en DCE (20 ml) se añadió trietilamina (20 ml, 142 mmol) y cloruro de trimetilsililo (6,7 ml, 53,2 mmol) y la mezcla se calentó 85°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a t.a., y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y H₂O (100 ml), y la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con MeOH con ultrasonidos, y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxiquinazolina-7-carboxilato de metilo (1,1 g, 89%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (s, 3H), 7,39 (t, 2H), 7,78 (t, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 13,34 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 349 (M+H)⁺.

Etapa C: Una mezcla de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxiquinazolina-7-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,2 mmol) y oxiclورو de fósforo (15 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, y después se añadió tolueno (20 ml) y se evaporó a presión reducida (2X). El residuo en DCM se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolina-7-carboxilato de metilo (1 g, 86%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 (s, 3H), 7,37 (t, 2H), 7,75 (t, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,64 (d, 1H).

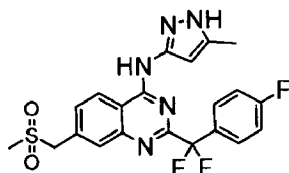
Etapa D: Una mezcla de 4-cloro-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)quinazolina-7-carboxilato de metilo (1 g, 2,7 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,32 g, 3,27 mmol), DIEA (0,62 ml, 3,5 mmol) y KI (0,5 g, 3 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se agitó durante 1 h, y después el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O, y se secó para proporcionar el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolina-7-carboxilato de metilo (1,17 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3 H), 3,97 (s, 3

H), 6,31 (s, 1 H), 7,15 - 7,50 (m, 2 H), 7,62 - 7,90 (m, 2 H), 7,99 - 8,13 (m, 1 H), 8,20 - 8,55 (m, 1 H), 8,69 - 9,04 (m, 1 H), 10,96 (s, 1 H), 12,28 (s, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 428 (M+H)⁺.

Etapa E: A una suspensión de LAH (0,26 g, 6,84 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió lentamente una suspensión de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolina-7-carboxilato de metilo (1,17 g, 2,74 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y después a t.a. durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota agua (0,26 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió NaOH al 15% (0,39 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió agua (1,3 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite lavando con MeOH/DCM al 20% (500 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (150 ml), y la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il)metanol en forma de un sólido blanco (901 mg, 82%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,70 (t, 2H), 7,77 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 10,64 (s, 1 H), 12,18 (s, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 400 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

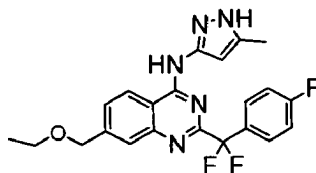
Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(metilsulfonilmetil)quinazolin-4-amina



A una suspensión de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il)metanol del ejemplo 49 (150 mg, 0,38 mmol) en DCM (20 ml) se añadió PBr₃ (203 mg, 0,75 mmol) mientras la mezcla se calentaba a 60°C. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 min, después se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida. Después se añadieron trimetóxido sódico (133 mg, 1,90 mmol) y DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 d. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 X 80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo en DCM (50 ml) se añadió ácido 4-cloroperbenzoico (655 mg, 3,80 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(metilsulfonilmetil)quinazolin-4-amina en forma de un sólido blanco (11,3 mg, 6,5%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,63-7,73 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,79 (s, 1H), 12,23 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

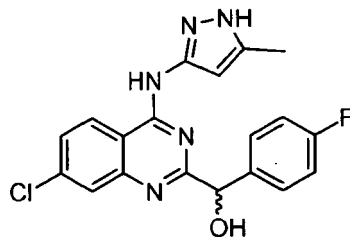
Preparación de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-(etoximetil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



A una suspensión de 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il)metanol del ejemplo 49 (150 mg, 0,38 mmol) en DCM (20 ml) se añadió PBr₃ (203 mg, 0,75 mmol) mientras se calentaba la mezcla a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 30 min, se dejó enfriar a t.a. y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo EtOH (20 ml) y NaOEt/EtOH al 21% (3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y después la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) y después se añadió lentamente HCl 1 N para ajustar el pH a <4, y después se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 80 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar la 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-(etoximetil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido blanco (11,3 mg, 6,5%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,56 (qt, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,70 (qt, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,69 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

Preparación de (R,S)-(7-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



5 Etapa A: A una disolución de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (4,4 g, 25,8 mmol) en DMF desgasificada (75 ml) se añadieron sucesivamente HOBt (4,19 g, 31 mmol), DIEA (5,4 ml, 31 mmol), EDCI (5,37 g, 28 mmol), y NH_3/MeOH 2 N (18 ml, 36 mmol), y la disolución se agitó a t.a. durante 4 d. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre H_2O (200 ml) y DCM (200 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 X 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 10-50% para proporcionar la 2-amino-4-clorobenzamida en forma de un sólido (2,91 g, 66%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,50 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 6,84 (s ancho, 2 H), 7,18 (s ancho, 1 H), 7,48 - 7,63 (m, 1 H), 7,80 (s ancho, 1 H).

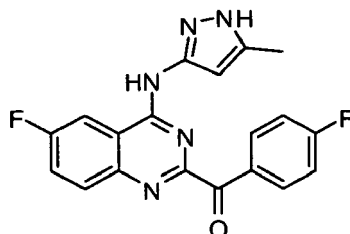
15 Etapa B: A una disolución de 2-amino-4-clorobenzamida (393 mg, 2,30 mmol) y DIEA (0,60 ml, 3,45 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se añadió cloroacetato de etilo (0,28 ml, 2,53 mmol). La disolución se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 10-50% para proporcionar el 2-(2-carbamoyl-5-clorofenilamino)-2-oxoacetato etilo en forma de un sólido (545 mg, 88%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (t, J = 6,97 Hz, 3 H), 4,31 (q, J = 6,97 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,86 - 8,03 (m, 2 H), 8,44 (s ancho, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 13,24 (s, 1 H).

20 Etapa C: A una disolución de 2-(2-carbamoyl-5-clorofenilamino)-2-oxoacetato de etilo (545 mg, 2,02 mmol) y TEA (11 ml, 80 mmol) en DCE (20 ml) se añadió cloruro de trimetilsililo (3,8 ml, 30 mmol) y la disolución se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y DCM (100 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 X 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 10-60% para proporcionar el 7-cloro-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido (321 mg, 63%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,36 (t, J = 7,06 Hz, 3 H), 4,39 (q, J = 7,10 Hz, 2 H), 7,60 - 7,74 (m, 1 H), 7,85 - 7,98 (m, 1 H), 8,11 - 8,23 (m, 1 H), 12,82 (s ancho, 1 H).

30 Etapa D: El (R,S)-(7-Cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol se preparó en forma de un sólido usando procedimiento análogos a los descritos en el ejemplo 46 etapas D - F, sustituyendo el 4-hidroxi-8-metilquinazolina-2-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 46 etapa D por el 7-cloro-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,25 (s, 3 H), 5,69 (d, J = 1,00 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 1,00 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 7,07 - 7,23 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 3 H), 7,81 (s, 1 H), 8,57 - 8,69 (m, 1 H), 10,53 (s ancho, 1 H), 12,18 (s ancho, 1 H). LCMS (ESI) m/z 384 ($M + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 53

35 Preparación de (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



40 Etapa A: Una mezcla agitada de 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (1 g, 5,92 mmol) y carbonocianidato de etilo (1,17 g, 11,8 mmol) en HOAc (8 ml) se trató con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 12 N (0,8 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta pH = 7. El sólido se filtró, se lavó con agua/éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 86%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,79 (s, 1H), 7,76-7,95 (m, 3H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 237 ($M + \text{H}$) $^+$.

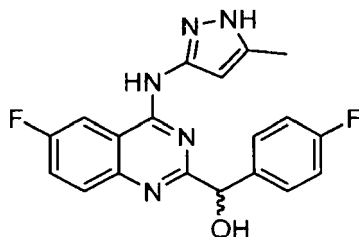
Etapa B: Una disolución agitada de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 5,08 mmol) en oxocloruro de fósforo (15 ml) se calentó a 105°C durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno anhidro. El tolueno se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en un pequeño volumen de DCM y se pasó por una almohadilla corta de gel de sílice eluyendo con DCM. El 4-cloro-6-fluoroquinazolina-2-carboxilato de etilo se obtuvo en forma de un sólido (1,3 g, 100%). LC-MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺.

Etapa C: A una disolución agitada de 4-cloro-6-fluoroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1,06 g, 4,5 mmol) en THF (15 ml) a -40°C, se añadió gota a gota bromuro de 4-fluorofenilmagnesio/THF 1 M (5,85 ml, 5,85 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 2 h. La reacción se inactivó por adición de HCl 0,5 N a 0°C y después la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El sólido que precipitó de las capas orgánicas combinadas se separaron por filtración y el filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar la (4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido (950 mg, 69%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32-8,36. (m, 1H), 8,13-8,21 (m, 4H), 7,43 (t, J=8,2 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 305 (M+H)⁺.

Etapa D: La (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona se preparó a partir de la (4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (306 mg, 1 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (194 mg, 2 mmol) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 48 etapa A. El producto bruto se trituró con MeOH para proporcionar la (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (310 mg, 85%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,64 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,95-8,09 (m, 2H), 7,93-7,95 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,39 (t, J= 8,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 1,91 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

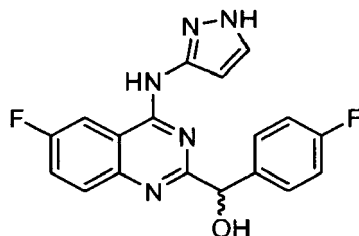
Preparación de (R,S)-(6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



A una suspensión agitada de (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 53 etapa D (200 mg, 0,55 mmol) en MeOH/THF 4:1 (10 ml) se añadió borohidruro sódico (33 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió agua (8 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH, y se purificó dos veces por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el (R,S)-(6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido (72,5 mg, 36%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,49 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,14 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,84 (s ancho, 1H), 5,68 (s ancho, 1H), 2,25 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

Preparación de (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



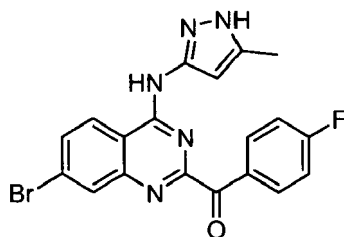
Etapa A: La (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona se obtuvo a partir de la (4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 53 etapa C (304 mg, 1 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (166 mg, 2 mmol) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 48 etapa A. El producto bruto se trituró con MeOH para proporcionar la (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido (275 mg, 78%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,67 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 8,08-8,13 (m, 2H), 7,95-7,99 (m, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 6,78 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺.

Etapa B: El (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol se obtuvo a partir de la (4-(1H-

pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (200 mg, 0,57 mmol) usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 54 para proporcionar el (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol en forma de un sólido (59 mg, 29%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,53 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,12 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,84 (s ancho, 1H), 5,69 (s ancho, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

Preparación de (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



Etapa A: El 2-amino-4-bromobenzoato de metilo se preparó a partir del correspondiente ácido por esterificación de Fischer. Una mezcla de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (1,1 g, 4,8 mmol) y carbonocianidato de etilo (0,95 g, 9,66 mmol) en HOAc (4 ml) se trató con HCl 12 N (0,4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., se añadió agua seguido de la adición de disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico hasta ~5. El sólido precipitado se filtró y se lavó bien con agua y éter dietílico para proporcionar el 7-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (825 mg, 58%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 7,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,38 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J= 7,0 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 296 (M+H)⁺.

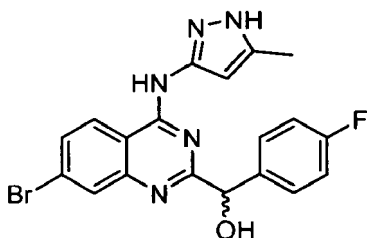
Etapa B: El 7-bromo-4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo se preparó con 69% de rendimiento usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 53 etapa B, sustituyendo el 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 53 por el 7-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (825 mg, 2,78 mmol). LC-MS (ESI) m/z 315 y 317 (M + H)⁺.

Etapa C: La (7-bromo-4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona se preparó con 43% de rendimiento usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 53 etapa C, sustituyendo el 4-cloro-6-fluoroquinazolina-2-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 53 por el 7-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-2-carboxilato de etilo (605 mg, 1,92 mmol). LC-MS (ESI) m/z 387 (M+Na)⁺.

Etapa D: La (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 48 etapa A, sustituyendo el 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 48 por la (7-bromo-4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (300 mg, 0,82 mmol). Una parte del producto bruto (90 mg) se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar la (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido (12 mg, 11%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,69 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,07-8,11 (m, 3H), 7,84 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

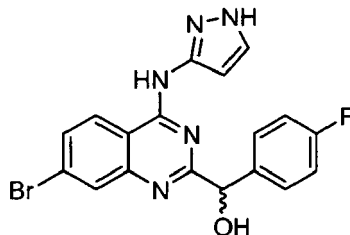
Preparación de (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



El (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 54 sustituyendo la (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona usada en el ejemplo 54 por la (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 56 (240 mg, 0,56 mmol) (31 mg, 13%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,54 (s ancho, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 2,25 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

Preparación de (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-bromoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol

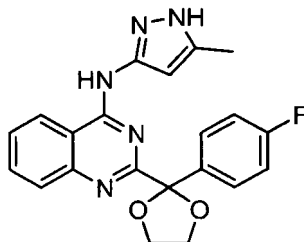


Etapa A: La (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-bromoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (270 mg, 80%) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 48 etapa A, sustituyendo el 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo usado en el ejemplo 48 por la (7-bromo-4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 56 (300 mg, 0,82 mmol). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,72 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,10 (t, J= 8,3 Hz, 3H), 7,86 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,36 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 6,75 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺.

Etapa B: El (R,S)-(4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-bromoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol (37 mg, 18%) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 54, sustituyendo la (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona usada en el ejemplo 54 por la (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-bromoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (200 mg, 0,49 mmol). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,57 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,54 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 7,12 (t, J= 8,2 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,86 (s ancho, 1H), 5,68 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 414 y 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

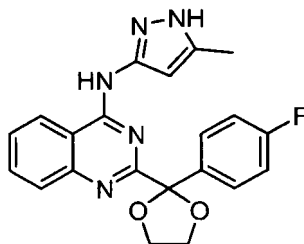
Preparación de 2-(2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



A la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 3 (0,20 g, 0,58 mmol) en tolueno (20 ml) se añadieron etilenglicol (0,2 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (cantidad catalítica). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche mientras se recogía el agua en una trampa Dean-Stark. Se añadieron etilenglicol (1,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (50 mg) adicionales y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche recogiendo el agua. Después de enfriar, la mezcla se evaporó hasta sequedad, y después se disolvió en DMSO (8 ml). Una parte alícuota de 5 ml de esta disolución se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna de fase inversa de difenilo Varian eluyendo con gradiente de disolvente B = HOAc/ACN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) seguido de purificación adicional por HPLC preparativa de fase inversa (columna de fase inversa C-18 Phenomenex, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/ACN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%, para proporcionar la 2-(2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (2 mg, 1%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 3 H) 4,05-4,22 (m, 4H) 6,2 (s, 1H) 7,19 (t, 2H) 7,5-7,65 (m, 3H) 7,81 (m, 2H) 8,59 (d, 1H) 10,38 (s, 1H) 12,08 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 392 (M + H)⁺.

Ejemplo 60

Preparación de (8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona



Etapa A: El 2-(2-carbamoil-6-fluorofenilamino)-2-oxoacetato de etilo se preparó con referencia a procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 46 etapas A y B, en los que el ácido 2-amino-3-metilbenzoico usado en el

ejemplo 46 se puede sustituir por el ácido 2-amino-3-fluorobenzoico.

Etapa B: Una mezcla de 2-(2-carbamoyl-6-fluorofenilamino)-2-oxoacetato de etilo (600 mg, 2,4 mmol) y t-butoxido potásico (300 mg, 6,7 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a t.a. durante 5 h. Se añadieron disolución acuosa saturada de NaCl (50 ml) y HOAc (0,5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el 8-fluoro-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (530 mg, 93%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 4,40 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 7,57 - 7,70 (m, 1 H), 7,78 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 12,86 (s, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 237 (M + H)⁺.

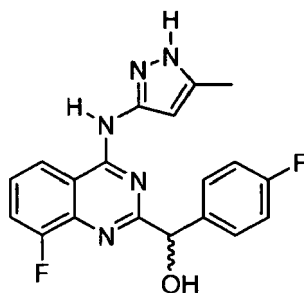
Etapa C: Una mezcla de 8-fluoro-4-hidroxiquinazolina-2-carboxilato de etilo (530 mg, 2,2 mmol) y POCl₃ (3 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y después se añadió dos veces tolueno y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 0 - 25% para proporcionar 4-cloro-8-fluoroquinazolina-2-carboxilato de etilo (365 mg, 65%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 4,46 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 7,97 - 8,06 (m, 1 H), 8,07 - 8,16 (m, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H).

Etapa D: A una disolución de 4-cloro-8-fluoroquinazolina-2-carboxilato de etilo (360 mg, 1,42 mmol) en THF (20 ml) a -40°C se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio/THF 1 M (1,7 ml, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 3 h. Después de este tiempo, se añadió una porción adicional bromuro de 4-fluorofenilmagnesio/THF 1 M (0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 2 h. A la mezcla se añadió HCl 0,5 N para dar pH ~2, y después se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la (4-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (0,4 g, 93%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 - 7,25 (m, 1 H), 7,31 - 7,58 (m, 2 H), 7,70 - 8,36 (m, 4 H); LC-MS (ESI) m/z 305 (M+H)⁺, 327 (M + Na)⁺.

Etapa E: Una mezcla de (4-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (0,4 g, 1,32 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,15 g, 1,58 mmol), DIEA (0,69 ml, 4,0 mmol) y KI (0,24 g, 1,45 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla se diluyó con H₂O (35 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O, y se trituró con MeOH a 0°C. Una parte del sólido resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar la (8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 6,52 (s, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,11 (t, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,84 (s, 1H), 12,27 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

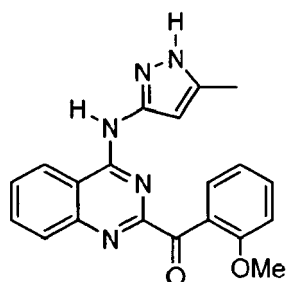
Preparación de (R,S)-(8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol



A una suspensión de (8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (233 mg, 0,64 mmol) en MeOH/THF 2:1 (15 ml) a 0°C se añadió borohidruro sódico (36 mg, 0,96 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a t.a. durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió HCl 1 N para dar pH < 2, después se añadieron disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con H₂O, y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el (R,S)-(8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol (141 mg, 60%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 5,86 (s ancho, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,47-7,65 (m, 4H), 8,34 (s ancho, 1H), 10,53 (s ancho, 1H), 12,18 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

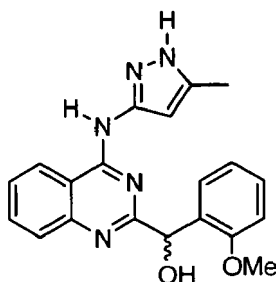
Preparación de (2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona



A una disolución de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,11 mmol) en THF (20 ml) a -40°C se añadió gota a gota bromuro de 2-metoxifenilmagnesio 1 M (2,6 ml, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a -40°C durante 4 h. A la mezcla se añadieron HCl 1 N a pH < 2 y disolución acuosa saturada de NaCl (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo (673 mg) se añadieron una disolución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (247 mg, 2,84 mmol) en DMF (8 ml), yoduro potásico (387 mg, 2,33 mmol) y DIEA (822 mg, 6,36 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche y después a 50°C durante 5 h y después a 80°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y después se añadió H₂O (30 ml). La mezcla se agitó y se enfrió a 0°C, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con MeOH. Una parte del sólido se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar la (2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 6,15 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,56 (s ancho, 2H), 8,70 (d, 1H), 10,58 (s, 1H), 12,11 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 360 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

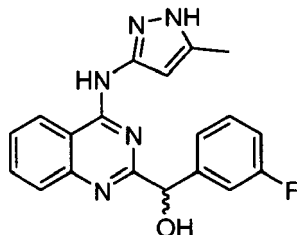
Preparación de (R,S)-(2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol



A una suspensión de (2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (420 mg, 1,17 mmol) en MeOH/THF 2:1 (15 ml) a 0°C se añadió NaBH₄ (53 mg, 1,40 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a t.a. durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió HCl 1 N hasta pH < 2. Después se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el (R,S)-(2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (55,3 mg, 15%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,92-7,01 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,80 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,36 (s, 1H), 12,05 (s, 1H); LCMS (ESI) m/z 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

Preparación de (3-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol

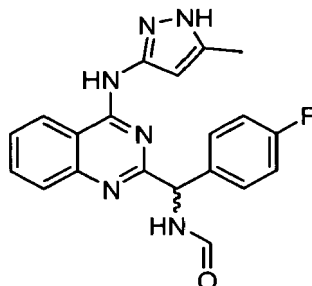


A la (3-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 1 (0,15 g, 0,43 mmol) en THF/MeOH 1:1 (4 ml) a 0°C se añadió borohidruro sódico (0,02 g, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A la mezcla se añadieron HCl 6 N y DMSO (3 ml), y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian eluyendo con gradiente de disolvente B = HOAc/MeOH al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar el (3-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (50

mg, 32%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,26 (s, 3 H) 5,7 (s, 1H) 5,93 (s, 1H) 6,44 (s, 1H) 7,07 (m, 1H) 7,34 - 7,39 (m, 3H) 7,54 (m, 1H) 7,81 (s, 2H) 8,59 (d, 1H) 10,42 (s, 1H) 12,15 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 65

Preparación de N-((4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)formamida



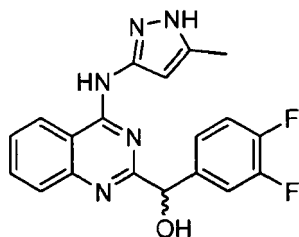
5

A la 2-(amino(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina del ejemplo 45 etapa B (0,1 g, 0,28 mmol) en formiato de etilo (4 ml) se añadieron TEA (0,2 ml) y EtOH (0,5 ml), y la mezcla se calentó a 120°C durante 30 min en un reactor de microondas Biotage y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO (5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/MeOH al 0,05% y disolvente A = HOAc/H $_2$ O al 0,05%) para proporcionar la N-((4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)formamida (8 mg, 8%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,26 (s, 3H) 6,07 (d, 1H) 6,44 (s, 1H) 7,16 (t, 2H) 7,4-7,6 (m, 3H) 7,8 (m, 2H) 8,21 (s, 1H) 8,62 (d, 1H) 9,06 (d, 1H) 10,48 (s ancho, 1H) 12,17 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 377 ($M + H$) $^+$.

10

Ejemplo 66

15 Preparación de (R,S)-(3,4-difluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol



20

Etapa A: Una mezcla de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1 g, 4,2 mmol) en THF (50 ml) se filtró, y al filtrado a -30°C en atmósfera de Ar se añadió bromuro de (3,4-difluorofenil)magnesio/THF 0,5 M (10,4 ml, 5,2 mmol). La mezcla se agitó a -30°C durante 1,5 h, momento en el que se añadió bromuro de (3,4-difluorofenil)magnesio/THF 0,5 M adicional (3 ml). Después de 1,5 h más, se añadió bromuro de (3,4-difluorofenil)magnesio/THF 0,5 M adicional (3 ml). A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se dejó calentar a t.a. La mezcla se extrajo con EtOAc (2X) y las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la (4-cloroquinazolin-2-il)(3,4-difluorofenil)metanona (330 mg, 26%), que se usó directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa B: A una mezcla de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,18 g, 1,8 mmol), yoduro potásico (0,18 g, 1,1 mmol) y TEA (0,16 ml, 1,1 mmol) en DMF (5 ml) se añadió una disolución de (4-cloroquinazolin-2-il)(3,4-difluorofenil)metanona (0,33 g, 1,1 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido amarillo (553 mg) que contenía la (3,4-difluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) m/z 366 ($M + H$) $^+$.

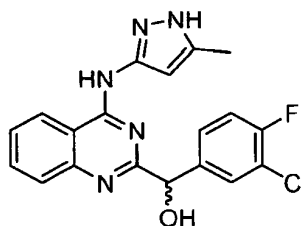
30

Etapa C: A la (3,4-difluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona bruta (553 mg, 1,5 mmol) en MeOH/THF 1:1 (40 ml) a 0°C se añadió borohidruro sódico (0,09 g, 2,4 mmol), y la disolución se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió HCl 6 N. La mezcla se concentró hasta sequedad, y aproximadamente 2/3 del residuo se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-15% para proporcionar el (3,4-difluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (34 mg). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,26 (s, 3H) 6,03 (s, 1H) 6,22 (s, 1H) 7,45-7,55 (m, 2H) 7,66 (t, 1H) 7,78 (t, 1H) 8,07 (t, 1H) 8,19 (t, 1H) 8,82 (d, 1H) 12,09 (s ancho, 1H) 12,67 (s ancho, 1H); LCMS (ESI) m/z 368 ($M + H$) $^+$.

35

Ejemplo 67

Preparación de (3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol



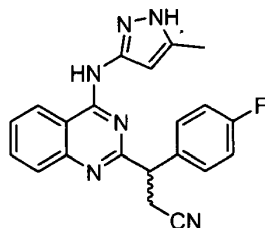
Etapa A: Una mezcla de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (1 g, 4,2 mmol) en THF (50 ml) se filtró y al filtrado a -30°C en atmósfera de Ar se añadió bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio/THF 0,5 M (10,4 ml, 5,2 mmol). Después de agitar a -30°C durante 0,75 h, se añadió bromuro de (3-cloro-4-fluorofenil)magnesio/THF 0,5 M adicional (4,2 ml). Después de 1 h, la reacción se inactivó por adición de disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se dejó calentar a t.a. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos se filtraron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la (3-cloro-4-fluorofenil)(4-cloroquinazolin-2-il)metanona (495 mg, 37%) que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) m/z 321 ($M + H$)⁺.

Etapa B: A una mezcla de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,26 g, 2,68 mmol), yoduro potásico (0,26 g, 1,57 mmol), y TEA (0,45 ml, 3,23 mmol) en DMF (30 ml) se añadió (3-cloro-4-fluorofenil)(4-cloroquinazolin-2-il)metanona (0,495 g, 1,54 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar la (3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona bruta (458 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) m/z 382 ($M + H$)⁺.

Etapa C: A la (3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona bruta (458 mg, 1,2 mmol) en MeOH/THF 1:1 (60 ml) a 0°C se añadió borohidruro sódico (0,048 g, 1,3 mmol), y la disolución se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó por adición de HCl 6 N y la mezcla se concentró hasta se quedó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0 - 15%. El sólido resultante se trituró con metanol para proporcionar el (3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (42 mg). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,27 (s, 3H) 5,70 (s, 1H) 6,01 (s, 1H) 6,41 (s, 1H) 7,36 (t, 1H) 7,47-7,52 (m, 2H) 7,79-7,82 (m, 3H) 8,59 (d, 1H) 10,42 (s ancho, 1H) 12,16 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 384 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 68

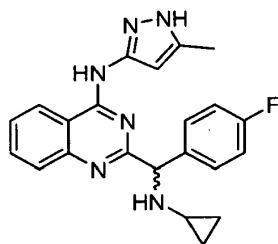
Preparación de 3-(4-fluorofenil)-3-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)propanonitrilo



A una suspensión de hidruro sódico/aceite mineral al 60% (173 mg, 4,32 mmol) en THF (10 ml) a 0°C en atmósfera de Ar se añadió cianometilfosfonato de dietilo (0,68 ml, 4,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se añadió una suspensión de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 3 (500 mg, 1,44 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Después se añadieron AcOH (0,5 ml) y Celite y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se eluyó en una columna de gel de sílice y se eluyó más con EtOAc/hexanos. Al material aislado se añadieron EtOH (100 ml) y Pd-C al 10% (180 mg) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar 360 mg de material impuro. La mitad de este material se purificó más por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluyendo con un gradiente de disolvente B = HOAc/MeOH al 0,05% y disolvente A = HOAc/H $_2$ O al 0,05%) para proporcionar el 3-(4-fluorofenil)-3-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)propanonitrilo (65 mg, 24%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,25 (s, 3 H) 3,24-3,48 (m, 2H) 4,57 (m, 1H) 6,36 (s, 1H) 7,17 (m, 2H) 7,46-7,55 (m, 3H) 7,77-7,81 (m, 2H) 8,60 (d, 1H) 10,41 (s, 1H) 12,13 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 373 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 69

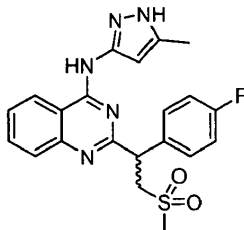
Preparación de 2-((ciclopropilamino)(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



A la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 3 (100 mg, 0,28 mmol) en 2-propanol (3 ml) se añadió ciclopropilamina (0,1 ml) y tamices moleculares de 3 Å (nº de malla 8-12), y la mezcla se calentó a 140°C en un reactor de microondas Biotage. Se añadió ciclopropilamina adicional (0,15 ml) y la mezcla en un vial sellado se calentó de forma convencional a 90°C durante 4 d. Después se añadió gota a gota una suspensión de borohidruro sódico (140 mg) en 2-propanol y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Después se añadieron MeOH (0,1 ml), borohidruro sódico (100 mg), y más MeOH (2 ml) y la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Se añadieron al residuo THF (5 ml), MeOH (2 ml) y borohidruro sódico (100 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a t.a. Después se añadió AcOH (0,4 ml) y la mezcla se concentró. Se añadió DMSO (3 ml) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluyendo con un gradiente de disolvente B = HOAc/MeOH al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) seguido de purificación adicional por HPLC preparativa (columna de fase inversa C-18 Phenomenex, eluyendo con un gradiente de disolvente B = HOAc/MeOH al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar la 2-((ciclopropilamino)(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (5,5 mg, 9%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,34 (m, 4 H) 1,24 (m, 1H) 2,03 (m, 1H) 2,26 (s, 3H) 4,91 (s, 1H) 6,41 (m, 1H) 7,11 (t, 2H) 7,4-7,6 (m, 3H) 7,76 (m, 2H) 8,56 (d, 1H) 10,38 (s ancho, 1H) 12,15 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 389 (M + H)⁺.

Ejemplo 70

Preparación de 2-(1-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina

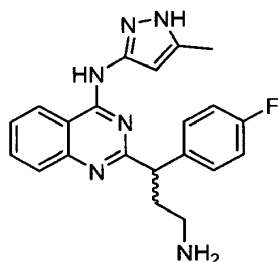


Etapa A: Al ácido 3-clorobenzoperoxoico (77%, 11,21 g, 50 mmol) en DCM (150 ml) se añadió metiltiometilfosfonato de dietilo (4,4 ml, 25 mmol) y la mezcla se dejó agitar a t.a. durante la noche. Después se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico adicional (5,6 g) y se continuó agitando durante 4 h a t.a. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de carbonato potásico y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se volvió a lavar con una disolución saturada de carbonato potásico. La capa orgánica se concentró para proporcionar metilsulfonilmetilfosfonato de dietilo (4,51 g, 39 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (t, 6 H) 3,13 (s, 3H) 4,09 (m, 4H) 4,20 (d, 2H); LC-MS (ESI) m/z 231 (M + H)⁺.

Etapa B: Al metilsulfonilmetilfosfonato de dietilo (746 mg, 3,24 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió t-butoxido potásico (1,0 M en THF, 3,25 ml, 3,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 3 (375 mg, 1,08 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se trató con HCl 1 N y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró hasta un residuo (700 mg), que se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 1-10% para dar material impuro. A una parte de este material (166 mg) en EtOAc (5 ml) se añadió Pd-C al 10% (166 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y al filtrado se añadió paladio sobre carbón (10%). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante varias horas y después se filtró. El filtrado se concentró hasta un sólido que se trituró con éter para proporcionar la 2-(1-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina (22 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3 H) 2,87 (s, 3H) 3,85 (m, 1H) 4,34 (m, 1H) 4,68 (s ancho, 1H) 6,45 (s, 1H) 7,15 (t, 2H) 7,49 (m, 3H) 7,76 (m, 2H) 8,56 (d, 1H) 10,36 (s, 1H) 12,17 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 426 (M + H)⁺.

Ejemplo 71

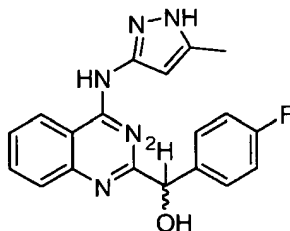
Preparación de 2-(3-amino-1-(4-fluorofenil)propil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina



Al 3-(4-fluorofenil)-3-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)propanonitrilo del ejemplo 68 (80 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (20 mg) y la mezcla se agitó durante 5 min, después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2-3 h. Después se añadió una cantidad adicional de hidruro de litio y aluminio (40 mg) y se continuó agitando durante 45 min. A la disolución se añadió lentamente NaOH 1 N (0,5 ml) seguido de MeOH (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió AcOH (0,5 ml), seguido de DMSO (2 ml). La disolución resultante se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluyendo con un gradiente de disolvente B = HOAc/ACN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar la 2-(3-amino-1-(4-fluorofenil)propil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina como la sal de acetato (21 mg, 25%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,81 (s, 3 H) 2,2-2,6 (m, 7H) 4,26 (t, 1H) 6,46 (s, 1H) 7,12 (t, 2H) 7,46-7,51 (m, 3H) 7,73-7,78 (m, 2H) 8,57 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 377 (M + H)⁺.

Ejemplo 72

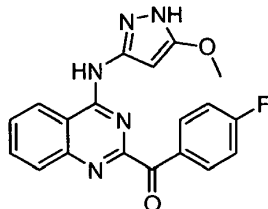
Preparación de (R,S)(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol-1-d



A la (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 3 (200 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) y MeOH-d₄ (2 ml) a 0°C se añadió borodeuteruro sódico (50 mg, 98%). La disolución se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a t.a. durante 30 min. Después se añadió HCl 2 N (0,4 ml) y la disolución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluyendo con un gradiente de disolvente B = HOAc/ACN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar el (R,S)(4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol-1-d (60 mg, 30%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3 H) 5,80 (s, 1H) 6,41 (s, 1H) 7,14 (t, 2H) 7,53-7,55 (m, 3H) 7,79 (m, 2H) 8,58 (d, 1H) 10,41 (s ancho, 1H) 12,15 (s ancho, 1H); LCMS (ESI) m/z 351 (M + H)⁺.

Ejemplo 73

Preparación de (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona



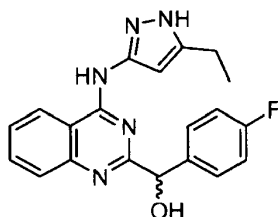
Etapa A: Al 3,5-dinitro-1H-pirazol (517 mg, 3,27 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron carbonato potásico (903 mg, 6,54 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,64 ml, 3,59 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 0 - 20% para dar un aceite (840 mg). Al aceite en MeOH (20 ml) se añadió NaOMe/MeOH al 25% (1,25 ml, 5,83 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3-4 h. Después se añadió AcOH (0,3 ml) y la mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-30%) para proporcionar un solo compuesto (3-metoxi-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol o 5-metoxi-3-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol) (610 mg, 68%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,00 (s, 9 H) 0,94 (t, 2H) 3,67 (t, 2H) 4,02 (s, 3H) 5,41 (s, 2H), 6,23 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 296 (M + H)⁺.

Etapa B: Al producto del ejemplo 73 etapa A (150 mg, 0,55 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió paladio sobre carbón

(10%, 30 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 1-2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta un aceite. A este aceite en DMF (4 ml) se añadieron DIEA (0,96 ml), yoduro potásico (65 mg) y la (4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 3 etapa A (112 mg, 0,39 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante la noche, y después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3X), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y una parte (3 ml) se concentró, se trató con TFA (3 ml) a t.a. durante 45 min. La mezcla se concentró, y después se añadió MeOH y se evaporó. El residuo se disolvió en DMSO y se recombinó con la segunda parte de la muestra que se había tratado de una forma análoga. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluida con gradiente de disolvente B = HOAc/ACN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar la (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (12 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,73 (s, 3 H) 5,78 (s ancho, 1H) 7,40 (t, 2H) 7,78 (m, 1H) 7,94 (m, 2H) 8,12 (m, 2H) 8,59 (s ancho, 1H) 10,88 (s ancho, 1H) 11,77 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 364 (M + H)⁺.

Ejemplo 74

Preparación de (R,S)-(4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol

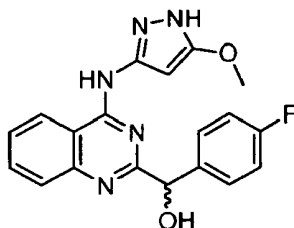


Etapa A: A una mezcla de 5-etil-1H-pirazol-3-amina (101 mg, 0,91 mmol), yoduro potásico (117 mg, 0,7 mmol), y DIEA (0,15 ml, 0,84 mmol) en DMF (4 ml) se añadió (4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona del ejemplo 3 etapa A (200 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido amarillo (226 mg) que contenía la (4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI) m/z 362 (M + H)⁺.

Etapa B: A la (4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (104 mg, 0,28 mmol) en MeOH/THF 1:1 (4 ml) a t.a. se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,57 mmol), y la disolución se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió HCl 4 N (0,1 ml). La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de difenilo Varian, eluyendo con un gradiente de disolvente B = HOAc/ACN al 0,05% y disolvente A = HOAc/H₂O al 0,05%) para proporcionar el (4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol (7 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (t, 3H) 2,62 (q, 2H) 5,67 (m, 1H) 5,83 (s, 1H) 6,45 (s, 1H) 7,13 (t, 2H) 7,53-7,57 (m, 3H) 7,81 (s, 2H) 8,59 (d, 1H) 10,42 (s ancho, 1H) 12,15 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 364 (M + H)⁺.

Ejemplo 75

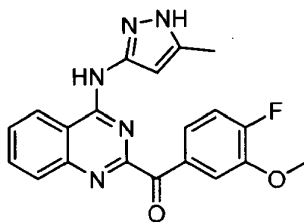
Preparación de (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol



El (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol se prepara usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 6, sustituyendo la (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona usada en el ejemplo 6 por la (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 75.

Ejemplo 76

Preparación de (4-fluoro-3-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona

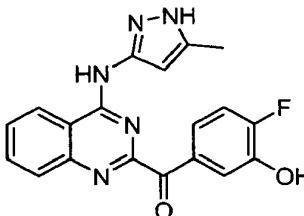


Etapa A: A una mezcla agitada de 4-cloroquinazolina-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,11 mmol) en THF (17 ml) a -40°C se añadió gota a gota bromuro de 4-fluoro-3-metoxifenilmagnesio/2-metiltetrahidrofurano 1 M (2,53 ml, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó de -30 a -40°C durante 3 h. Se añadió bromuro de 4-fluoro-3-metoxifenilmagnesio/2-metiltetrahidrofurano 1 M adicional (1,05 ml, 1,05 mmol) y se continuó agitando de -30 a -40°C durante 1,5 h adicionales. A la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml) y la mezcla se dejó calentar a t.a. La mezcla se extrajo con EtOAc (2X) y las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar la (4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluoro-3-metoxifenil)metanona en forma de un sólido incoloro (417 mg, 62%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,92 (s, 3H), 7,42 (dd, J= 11,1, 8,7 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,23 - 8,25 (m, 2H), 8,43 (d, J= 8,4 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z 317 (M + H)⁺.

Etapa B: Una mezcla de (4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluoro-3-metoxifenil)metanona (337 mg, 1,06 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (206 mg, 2,12 mmol), yoduro potásico (528 mg, 3,18 mmol) y DIEA (0,37 ml, 2,13 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante 20 h. A la mezcla se añadió agua (80 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y después éter dietílico. El sólido se secó para proporcionar la (4-fluoro-3-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona en forma de un sólido amarillo (300 mg, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,38 (dd, J= 11,1, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,68 (dd, J= 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,94 (m, 3H), 8,75 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 10,69 (s ancho, 1H), 12,23 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 378 (M + H)⁺.

Ejemplo 77

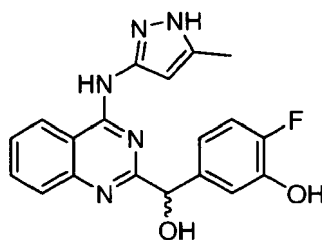
Preparación de (4-fluoro-3-hidroxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona



A una suspensión agitada de (4-fluoro-3-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 76 (100 mg, 0,265 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C, se añadió gota a gota tribromuro de boro/DCM 1,0 M (2,12 ml, 2,12 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió tribromuro de boro/DCM 1,0 M adicional (1,50 ml, 1,50 mmol) y la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2,5 h más. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con 2-propanol/DCM al 25% (2X). Las capas orgánicas combinadas se filtraron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó. El sólido se purificó más por HPLC de fase inversa eluyendo con una mezcla de agua y acetonitrilo para proporcionar la (4-fluoro-3-hidroxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona en forma de un sólido amarillo (20 mg, 21%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,28 (dd, J= 10,8, 8,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,58 (dd, J= 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J= 8,1, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 8,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 10,65 (s ancho, 1H), 12,22 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m/z 364 (M + H)⁺.

Ejemplo 78

Preparación de acetato de (R,S)-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)fenol



A una disolución agitada de (4-fluoro-3-hidroxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona del ejemplo 77 (20 mg, 0,055 mmol) en una mezcla de THF (0,3 ml) y MeOH (0,3 ml) a 0°C se añadió borohidruro sódico (3 mg, 0,079 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. A la mezcla se añadió disolución de ácido clorhídrico concentrada a pH 1. Esta mezcla se combinó con una mezcla obtenida de forma análoga partiendo de la (4-fluoro-3-hidroxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (60 mg, 0,165 mmol). La mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con una mezcla de agua en acetonitrilo para proporcionar el acetato de (R,S)-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)fenol en forma de sólido (26 mg, 28%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,55 (s, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 6,43 (s ancho, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,70 - 7,79 (m ancho, 2H), 8,58 (m, 1H), 10,44 (s ancho, 1H), 12,10 (s ancho, 1H); LCMS (ESI) m/z 366 (M + H)⁺.

Ejemplo 79

Ensayo de unión competitiva para determinar las constantes de unión (K_d) de los compuestos frente a las quinasas JAK

Los ensayos de unión competitiva usados en la presente memoria se desarrollaron, validaron y llevaron a cabo como se describe en Fabian et al., *Nature Biotechnology* 2005, 23,329-336. Las quinasas se produjeron como fusiones con el fago T7 (Véase, Fabian et al. o el documento WO04/015142) o alternativamente, las quinasas se expresaron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por PCR (véase, el documento WO08/005310). Para los ensayos de unión, se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos de afinidad biotinilados durante 30 min a t.a., para generar resinas de afinidad. Las perlas con ligandos se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05 %, DTT 1 mM) para eliminar los ligandos no unidos y reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se montaron combinando quinasa, perlas de afinidad con ligando, y compuestos de ensayo en 1 x tampón de unión (SeaBlock al 20%, 0,17x PBS, Tween 20 al 0,05%, DTT 6 mM). Los compuestos de ensayo se prepararon como 100 x disolución madre en DMSO y se diluyeron rápidamente en el entorno acuoso. Se añadió DMSO a los ensayos de control que carecían de un compuesto de ensayo. Las interacciones principales cribadas se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de polipropileno en un volumen final de 34 µl, mientras que las determinaciones de K_d se realizaron en placas de 96 pocillos de poliestireno en un volumen final de 135 µl. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 h, suficiente tiempo para que las reacciones de unión alcanzaran el equilibrio, y las perlas de afinidad se lavaron extensamente con tampón de lavado (1x PBS, Tween 20 al 0,05%) para separar la proteína no unida. Después, las perlas se volvieron a suspender en tampón de elución (1x PBS, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 1 µM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 min. La concentración de quinasa en los eluatos se midió por PCR cuantitativa. Cada quinasa se ensayó individualmente frente a cada compuesto. Las K_d se determinaron usando 11 diluciones seriadas de 3 veces. Se puede calcular una puntuación de selectividad para un compuesto, que es una medida cuantitativa de la selectividad de un compuesto frente a un panel de enzimas, dividiendo el número de enzimas para las que el compuesto cumple un conjunto de criterios (por ejemplo, una constante de unión de 100 nM o menor), entre el número total de enzimas ensayadas. Se calcula, por ejemplo, una puntuación de selectividad de quinasa, S₁₀, para cada compuesto dividiendo el número de quinasas para las que un compuesto en una determinada concentración (por ejemplo, 10 µM) presenta una inhibición de 90% o más comparado con el control negativo que carece de inhibidores (solo DMSO), dividido entre las 321 quinasas ensayadas excluyendo variantes mutantes.

En una realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen K_d menores de aproximadamente 20 µM frente a JAK2. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen K_d menores de aproximadamente 10 µM frente a JAK2. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen K_d menores de aproximadamente 1 µM frente a JAK2.

En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen K_d menores de aproximadamente 20 µM frente a JAK3. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen K_d menores de aproximadamente 10 µM frente a JAK3. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen K_d menores de aproximadamente 1 µM frente a JAK3.

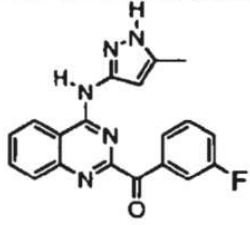
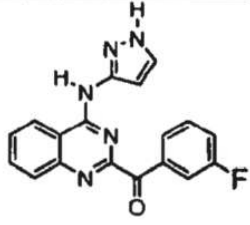
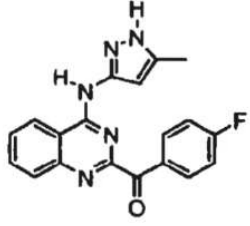
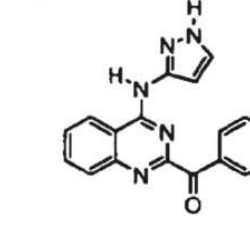
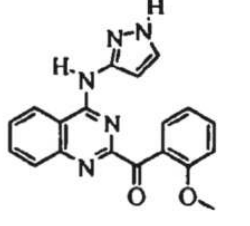
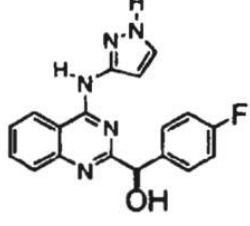
Ejemplo 80

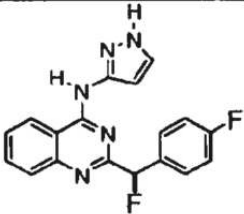
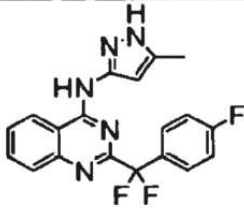
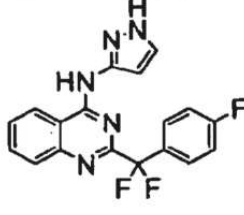
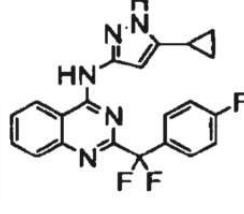
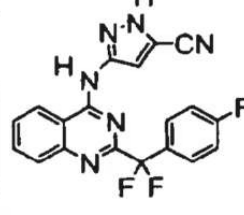
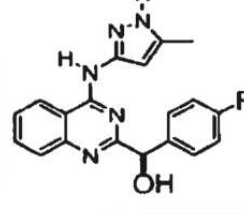
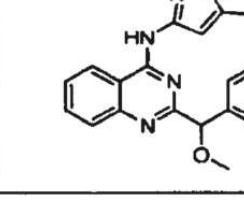
Ensayo indicador basado en células csTF-1

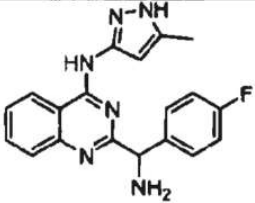
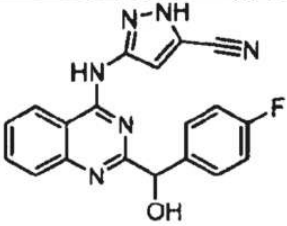
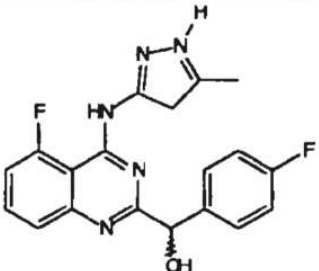
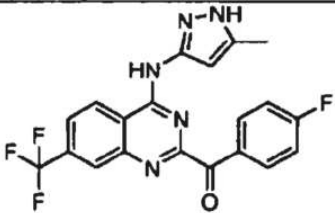
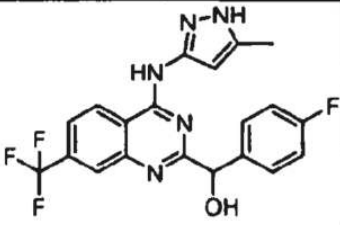
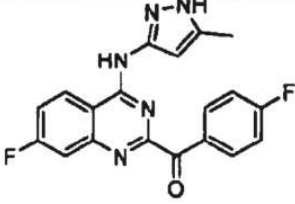
Las células csTF-1 se obtienen de la línea celular de eritroleucemia humana que crece dependiente del GM-CSF y tiene una ruta GM-CSFR/JAK2/STAT5 intacta. La línea celular contiene el gen indicador de beta-lactamasa establemente integrado bajo el control del elemento de respuesta el factor regulador 1 (irf1) reconocido por el factor de transcripción activado STAT5. Las células csTF-1 (Invitrogen K1219) se lavaron con medio de ensayo (OPTIMEM al 97%/ FBS dializado al 0,5%/ NEAA 0,1 mM/ Na pyr 1 mM/ P/S) y se sembraron en el mismo medio con 5×10^5 células/ml en matraz T150. Después de 16 h de incubación, las células se sembraron con 2×10^5 células/pocillo en 50 μ l de volumen, en placas de ensayo de 96 pocillos, de fondo transparente, Costar. Se añadieron diluciones seriadas de los compuestos a las placas con una concentración final de DMSO de 0,5% y GM-CSF 2 ng/ml y las placas después se incubaron a 30°C y 5% de CO₂ durante 4 h. Las placas se llevaron a temperatura ambiente antes de añadir mezcla de sustrato de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen, nº de catálogo K1085). Las placas de ensayo que contenían la mezcla de sustrato se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 2 h. Se midió la fluorescencia azul y verde con excitación a 409 nm y emisión a 460 nm (para azul) y excitación a 409 nm y emisión a 530 nm (para verde) usando un Spectra Max Gemini EM. Se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen una CI₅₀ menor de aproximadamente 5 μ M. En otra realización, se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen una actividad CI₅₀ menor de aproximadamente 500 nM.

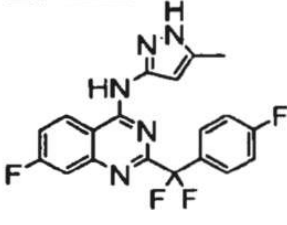
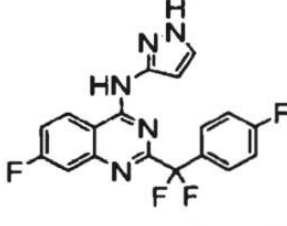
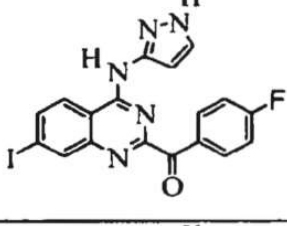
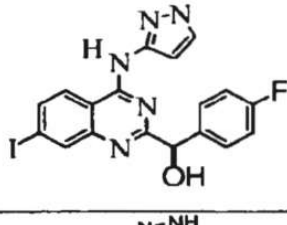
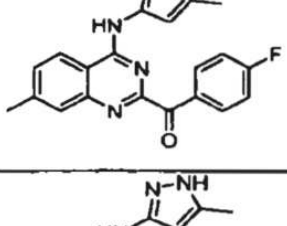
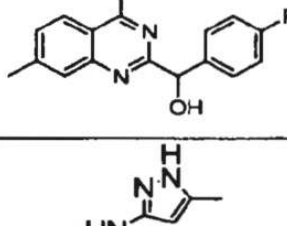
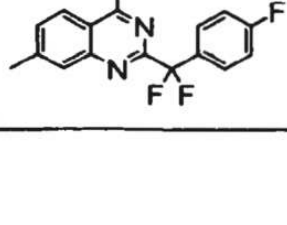
Se encontró que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen la siguiente actividad mostrada en la tabla 1:

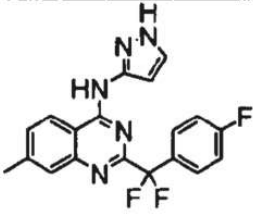
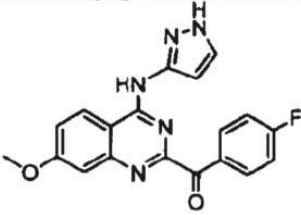
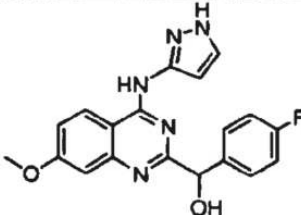
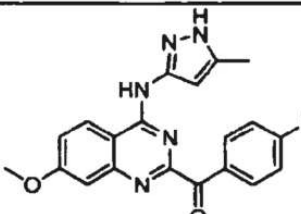
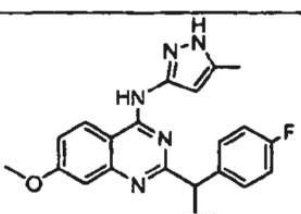
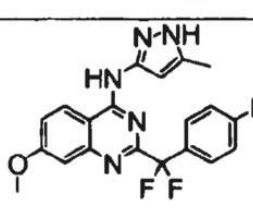
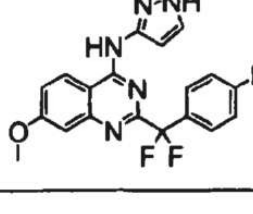
Tabla 1

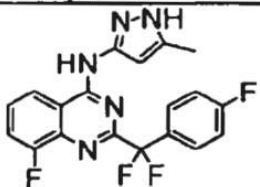
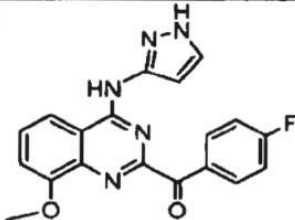
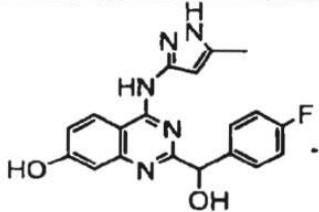
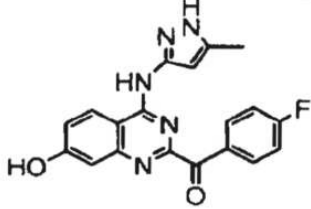
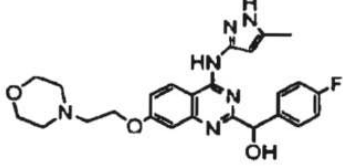
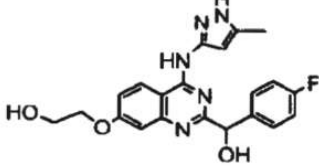
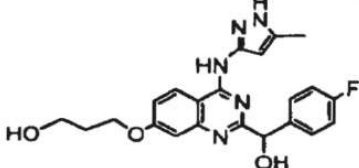
Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo_KD , ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo_KD)	Ensayo de unión: AuroraB KD	Puntuación S (con 10 μM)
	B	B	B	D	A
	C	C	C	D	A
	A	B	A	D	A
	A	B	A	D	A
	B	C	B	D	A
	A	B	A	D	A

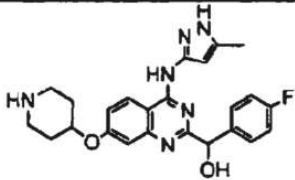
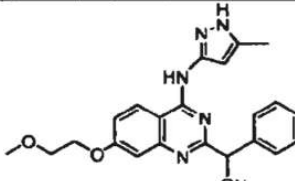
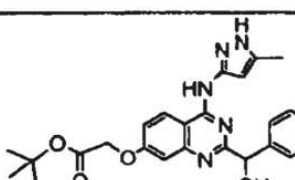
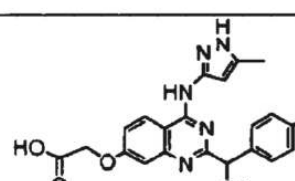
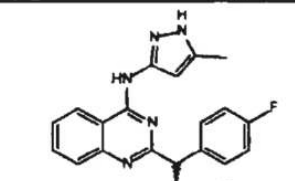
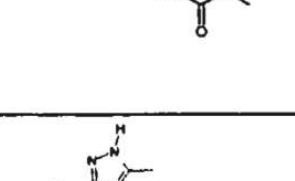
Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo _KD , ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo _ KD)	Ensayo de unión: AuroraB KD	Puntuación S (con 10 μM)
	B	B	A	D	A
	A	A	A	D	A
	A	B	A	D	A
	A	A	B	D	D
	C	C	C	D	A
	A	B	A	C	A
	B	B	A	D	A

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo -KD , ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo - KD)	Ensayo de unión: AuroraB KD	Puntuación S (con 10 μM)
	B	B	B	D	A
	C	C	C	D	A
	B	C	C	D	A
	B	C	C	D	A
	B	B	B	D	A
	A	B	B	D	A

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl50	Ensayo de unión: JAK3 (activo _KD , ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo _ KD)	Ensayo de unión: AuroraB KD	Puntuación S (con 10 μM)
	A	B	A	D	A
	B	B	B	ND	A
	B	C	B	ND	A
	B	C	B	D	A
	A	B	A	D	A
	A	B	A	D	A
	A	A	A	D	A

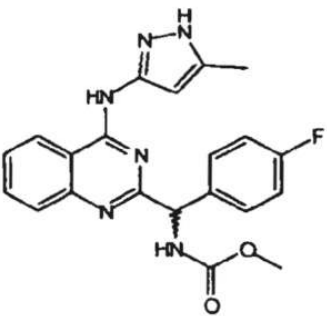
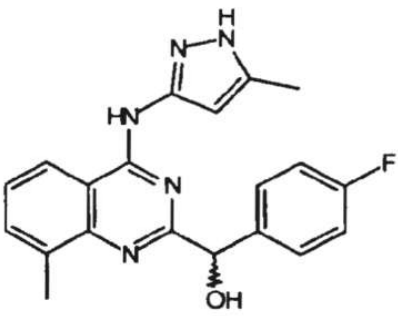
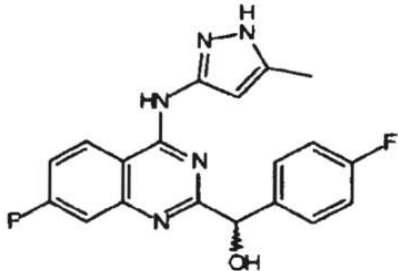
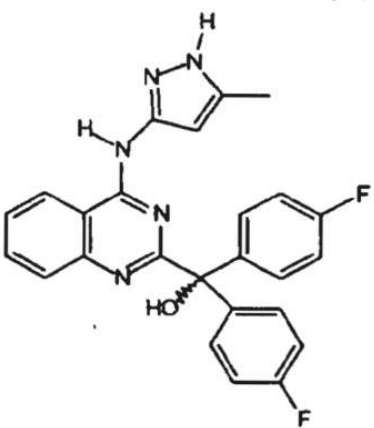
Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo _KD , ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo _ KD)	Ensayo de unión: AuroraB KD	Puntuación S (con 10 μM)
	A	B	A	ND	A
	B	C	B	D	A
	A	B	A	D	A
	A	B	B	D	A
	A	B	A	D	A
	A	B	A	D	A
	B	C	B	C	A

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo - KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo - KD)	Ensayo de unión: AuroraB KD	Puntuación S (con 10 μM)
	A	B	A	D	B
	C	C	C	C	A
	A	B	A	B	A
	A	B	A	D	A
	B	A	A	D	C
	A	A	A	D	B
	A	A	A	D	B

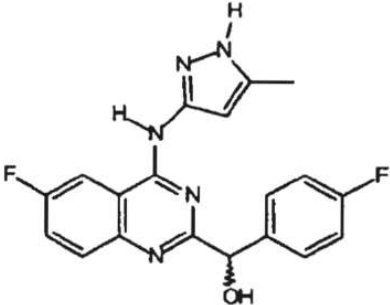
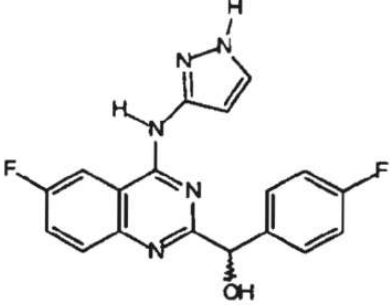
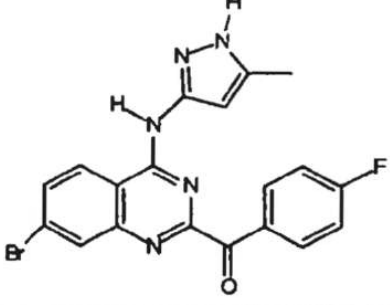
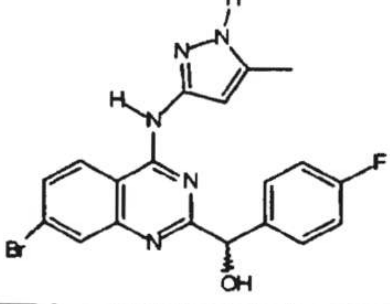
Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo_KD , ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo_KD)	Ensayo de unión: AuroraB KD	Puntuación S (con 10 μM)
	B	A	A	D	D
	A	A	A	D	D
	B	B	A	D	C
	C	A	A	D	A
	B	B	A	D	A
	C	C	C	D	A

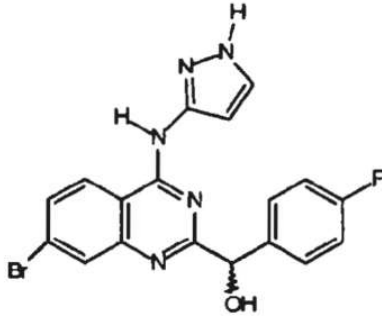
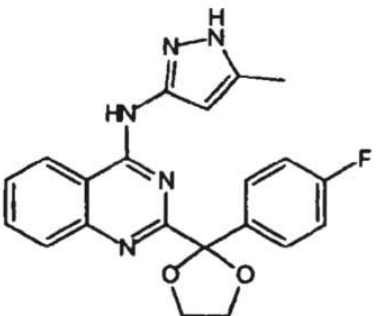
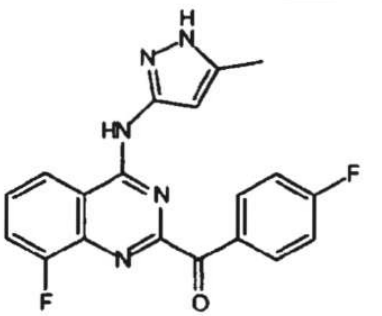
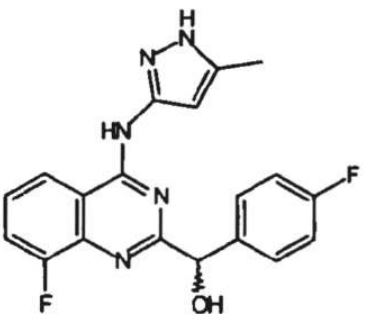
Se encontró que compuestos de ejemplo adicionales proporcionados en la presente memoria tienen la siguiente actividad mostrada en la tabla 2:

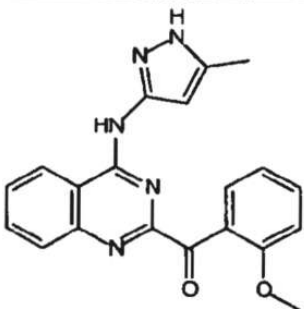
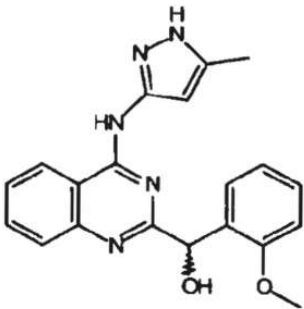
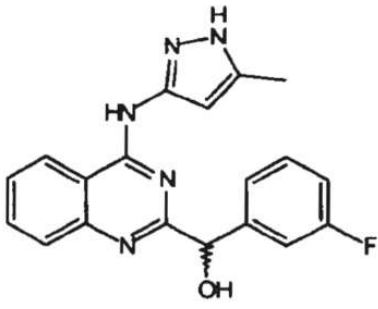
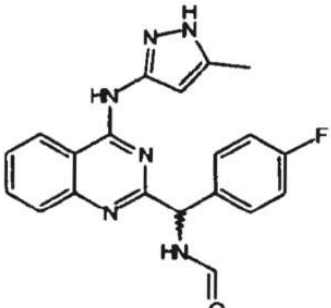
Tabla 2:

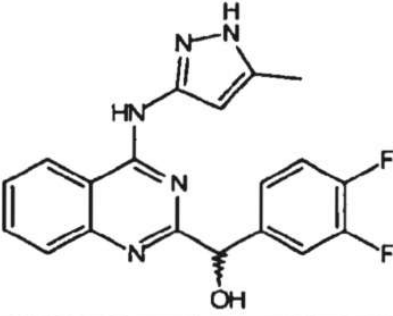
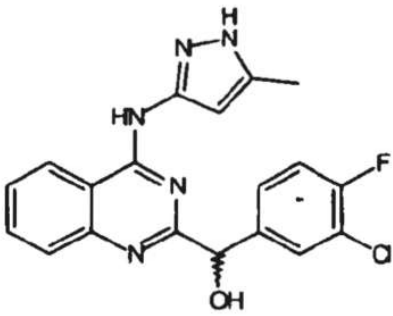
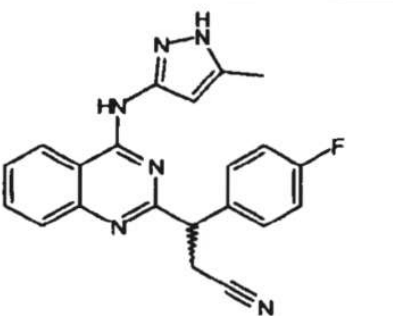
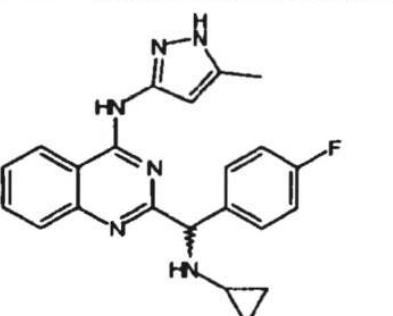
Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo _ KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo _ KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μM)
	B	B	A	D	A
	B	B	A	D	A
	B	B	A	D	A
	C	C	C	D	A

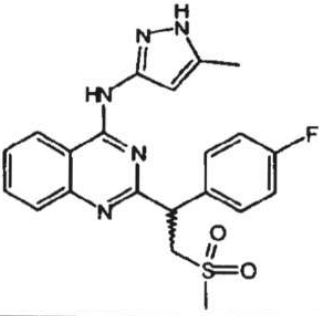
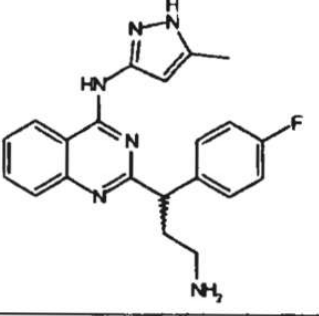
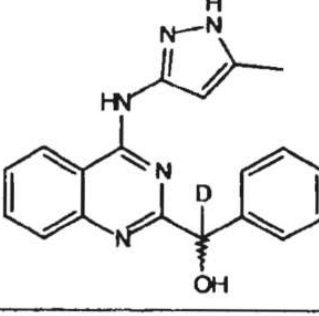
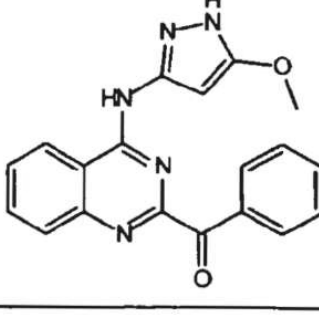
Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo - KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo - KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μM)
	A	A	A	ND	D
	A	A	A	D	C
	A	A	A	C	B
	A	B	B	D	A
	B	C	B	ND	A

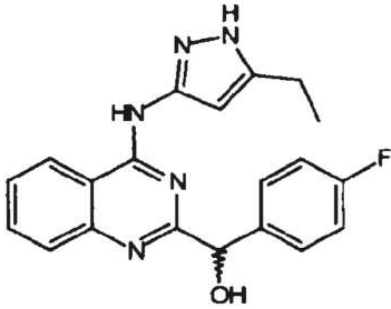
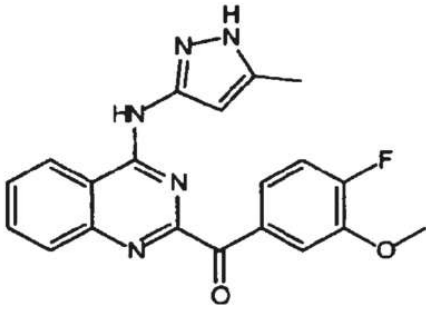
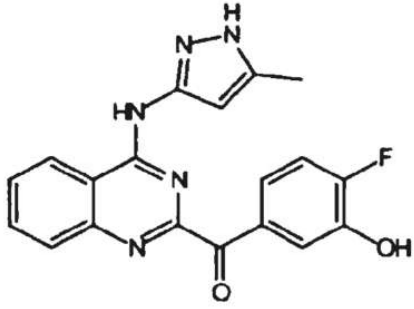
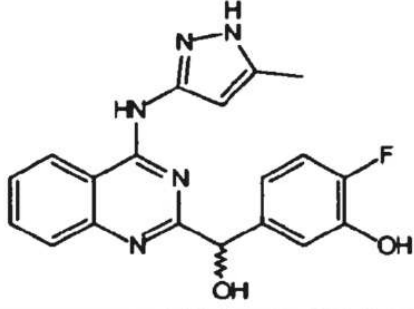
Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo – KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo – KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μM)
	B	C	B	ND	A
	C	C	B	ND	A
	B	B	B	ND	A
	B	TBD	B	ND	A

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo – KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo – KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μM)
	B	C	B	ND	A
	A	B	A	ND	B
	B	C	B	ND	A
	B	B	A	ND	A

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo – KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo – KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μM)
	B	C	B	ND	A
	B	B	B	ND	A
	B	B	B	ND	A
	B	B	A	ND	A

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo _ KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo _ KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μM)
	B	A	A	ND	A
	B	A	A	ND	B
	A	B	B	ND	A
	B	B	A	ND	A

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl ₅₀	Ensayo de unión: JAK3 (activo - KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo - KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μM)
	B	B	A	ND	A
	C	B	B	ND	A
	A	A	A	ND	A
	B	B	A	ND	ND

Compuesto	Ensayo celular: CS0017: ensayo indicador CS TF-1: Cl_{50}	Ensayo de unión: JAK3 (activo KD, ENZ)	Ensayo de unión: JAK2 (activo KD)	Ensayo de unión: Aurora B (Kd)	Puntuación S (con 10 μ M)
	B	A	A	ND	C
	B	C	C	ND	B
	B	C	C	ND	B
	B	B	A	ND	B

En las tablas 1 y 2,

Cl_{50} (nM) ensayo indicador en CSTF-1: A ≤ 100 , $100 < B \leq 500$, C > 500 ;

JAK2 Kd (nM): A ≤ 1 , $1 < B \leq 10$, C > 10 ; JAK3 Kd (nM): A ≤ 10 , $10 < B \leq 100$, C > 100 ;

AuroraB Kd (nM) $A \leq 20$, $20 < B \leq 50$, $50 < C \leq 200$ $D > 200$

Puntuación S: $A \leq 0,3$, $0,3 < B \leq 0,4$, $0,4 < C \leq 0,5$, $D > 0,5$; y

ND= no hay datos.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se unen a la quinasa JAK2 con una especificidad mayor comparado con quinasas que no son de la familia JAK y no mutantes. Para algunos compuestos proporcionados en la presente memoria, las constantes de unión para menos de 10 quinasas que no son de la familia JAK y no mutantes, están dentro de 100 veces la constante de unión para la quinasa JAK2 para compuestos proporcionados en la presente memoria. Para algunos compuestos proporcionados en la presente memoria, las constantes de unión para menos de 8 quinasas que no son de la familia JAK y no mutantes, están dentro de 100 veces la constante de unión para la quinasa JAK2 para compuestos proporcionados en la presente memoria. Para algunos compuestos proporcionados en la presente memoria, las constantes de unión para menos de 6 quinasas que no son de la familia JAK y no mutantes, están dentro de 100 veces la constante de unión para la quinasa JAK2.

Ejemplo 81

Efectos de respuesta a la dosis de un compuesto de fórmula I en el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) de tipo II en ratas

El día 0 del experimento, se inyectó por vía subcutánea a ratas Lewis hembra (Charles River) en 3 sitios diferentes de la espalda 300 μ l, en cada uno, de colágeno de tipo II bovino emulsionado en adyuvante incompleto de Freund, con un total de 1,2 mg de colágeno administrados por animal. Los animales recibieron un refuerzo el día 6. Las mediciones con calibre de las articulaciones del tobillo derecho e izquierdo normales (antes de la enfermedad) se hicieron el día 8. Tras el inicio de la artritis (día 9), las ratas se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento de 8 animales por cada grupo artrítico (habiéndose reservado inicialmente 4 animales para el grupo de control normal). Empezando el día 9, se diluyó un compuesto de fórmula I en Pharmatek nº 6 y el tratamiento se inició con la administración oral de un compuesto de fórmula I con 5 mg/kg, 20 mg/kg o 60 mg/kg dos veces al día en intervalos de 12 horas o con 60 mg/kg una vez al día. Los grupos artríticos de control incluían un control con vehículo, un control con agua, un control sin tratamiento y un grupo de control positivo al que se le daba una administración oral de dexametasona con 0,03 mg/kg una vez al día. El tratamiento continuó durante un total de 6 días. Las mediciones con calibre de los tobillos se tomaron cada día, empezando el día 9 hasta el día 16. Los resultados del ensayo se proporcionan en la figura 1.

Un compuesto de ejemplo de fórmula I proporcionó una mejora estadísticamente significativa en el grosor del tobillo con ≥ 5 mg/kg dos veces al día tan pronto como el día 2 de tratamiento. La eficacia máxima para el compuesto en el modelo de CIA de rata se observó con 60 mg/kg (una o dos veces al día). Se observó una correlación entre la puntuación del hinchamiento de la pata y la histología de la pata.

El efecto del tratamiento en el peso corporal de las ratas se midió desde el día 9 hasta el día 16, como porcentaje de cambio del peso corporal desde el valor inicial. Los resultados se proporcionan en la figura 2.

Ejemplo 82

Estudio de la eficacia in vivo en el modelo de ratón de TELJAK

Este estudio se llevó a cabo para determinar el efecto de un compuesto de fórmula I seleccionado en la evolución de un tumor y supervivencia. Se inoculó en ratones CB17 SCID (Harlan Laboratories) células 5e5 TEL-JAK por la vena de la cola el día 0. Se dejó que las células se establecieran en el animal, y el día 3, se inició la administración como sigue: vehículo (Pharmatek nº 6) administrando 50 μ l dos veces al día al primer grupo, compuesto de Ambit Internal preparado en Pharmatek nº 6 y administrando 50 mg/kg dos veces al día a un segundo grupo, y TGEN101348 preparado en Pharmatek nº 6 a un tercer grupo con 100 mg/kg dos veces al día. Cada grupo de tratamiento (16 animales por grupo) recibió dosificación dos veces al día durante un periodo de 2 semanas. Un grupo no tratado de 10 animales también servía como control. La figura 3 muestra los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan Meier.

Se llevó a cabo un segundo estudio usando el mismo protocolo, con los mismos controles y los siguientes grupos de tratamiento: compuesto Ambit Internal A preparado en Pharmatek nº 6 administrando 60 mg/kg dos veces al día y un compuesto seleccionado de fórmula I en Pharmatek nº 6 con 60 mg/kg dos veces al día. La figura 4 muestra los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan Meier.

Los datos muestran que el compuesto de Ambit Internal proporciona más de 70% de aumento de vida útil (ILS) mientras que TGEN101348 proporciona 30% de ILS. Se muestra que el compuesto seleccionado de fórmula I se comporta mejor que el compuesto de Ambit Internal y por lo tanto se espera que se comporte mejor que TGEN101348 clínicamente.

Ejemplo 83

Estudio de eficacia in vivo en el modelo de ratón de tumor líquido HELV617F de ratón

Este estudio se llevó a cabo para determinar el efecto de un compuesto seleccionado de fórmula I en la evolución del tumor y supervivencia. Ratones CB17 SCID (Charles River Labs) se pretrataron con 150 mg/kg de ciclofosfamida IP una vez al día durante dos días consecutivos antes de inyectarles células. El día 0, se inoculó por vía IV en 75 ratones células 5e6 HEL 92.1.7 suspendidas en disolución salina estéril. Los animales se pesaron el día 8, y se asignaron a grupos con pesos corporales medios similares y desviaciones típicas de la media similares. Se administraron dosis a los animales el día 8 durante un periodo de dosificación de 21 días. Los grupos de tratamiento eran los siguientes (10 animales por grupo): al primer grupo se le administró vehículo (Pharmatek nº 6), PO, dos veces al día; a un segundo grupo se le administró el compuesto A de Ambit Internal preparado en Pharmatek nº 6, con 50 mg/kg PO, dos veces al día; y a un tercer grupo se le administró TGEN101348 preparado en Pharmatek nº 6, con 120 mg/kg PO, dos veces al día. Un grupo de 10 animales no tratados también sirvió de control. La figura 5 muestra los resultados del análisis de Kaplan Meier.

Se llevó a cabo otro estudio usando el mismo protocolo, con los mismos controles y los siguientes grupos de tratamiento: compuesto A de Ambit Internal preparado en Pharmatek nº 6 administrándose 60 mg/kg dos veces al día y un compuesto seleccionado de fórmula I preparado en Pharmatek nº 6 con 60 mg/kg dos veces al día. La figura 6 muestra los resultados del análisis de Kaplan Meier. Las figuras 5 y 6 muestran que el compuesto de Ambit Internal y el compuesto seleccionado de fórmula I proporcionaban aproximadamente un aumento de la vida útil (ILS) de 30%, mientras que TGEN101348 no proporciona beneficio de supervivencia (aproximadamente 5% de ILS).

Ejemplo 84

Otros ensayos basados en células

Los compuestos de fórmula I también se ensayaron en otros ensayos basados en células, por ejemplo, inmunoensayos de electroquimiluminiscencia pSTAT5 (Meso Scale Discovery) en líneas celulares csTF-1 y HEL, y se encontró que eran potentes en estos ensayos. Los efectos de los compuestos de fórmula I en la proliferación de células BaF3 también se ensayaron usando el ensayo CellTiter-Blue® (Promega).

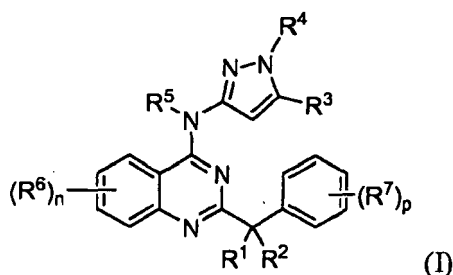
Inhibición de la respuesta de DTH a la ovoalbúmina en ratones CD-1

Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de un compuesto de fórmula I en un modelo de ratón de hipersensibilidad de tipo retardado inducida por ovoalbúmina (hipersensibilidad de tipo IV, DTH) usando dos programas de dosificación. La hipersensibilidad de tipo retardado se caracteriza por la producción de linfocitos T específicos de antígeno de citoquinas, que produce una mayor permeabilidad vascular, infiltración por células mononucleares y polimorfonucleares, edema e induración. La exposición primaria al antígeno (fase de sensibilización) produce el desarrollo de linfocitos T de memoria específicos del antígeno que son activados tras la exposición secundaria (estimulación).

La naturaleza bifásica de la hipersensibilidad de tipo IV proporciona un modelo para diferenciar la actividad inmunofarmacológica de compuestos con propiedades inmunomoduladoras. Los compuestos que son inmunosupresores (suprimen la respuesta inmunitaria primaria) se esperaría que fueran eficaces cuando se administran durante la fase de sensibilización. Los compuestos que son antiinflamatorios se esperaría que fueran eficaces cuando se administran durante la fase de recuerdo, previniendo o regulando por disminución el reconocimiento de antígeno y/o la activación de linfocitos T de memoria, o interrumpiendo las cascadas de señalización secundaria inducidas por linfocitos T producidos por citoquinas y factores de crecimiento (reduciendo/previniendo así la mayor permeabilidad vascular y movilidad/reclutamiento de células inflamatorias). Se esperaría que los compuestos que son inmunoestimuladores aumentarían la respuesta DTH cuando se administran durante la sensibilización (mayor presentación de antígeno o expansión de linfocitos T de memoria), o durante la fase de recuerdo (mayor activación de linfocitos T y producción de citoquinas/quimioquinas, y/o movilidad/reclutamiento/activación de células inflamatorias).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula (I)



o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

5 R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno; y R^2 es halógeno;

10 (iv) R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^yR^z$ y $-C(O)OR^w$; y R^2 es halógeno o $-OR^8$; y

(v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, o $-S(O)_qR^{15}$; y R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, halogenoalquilo, cicloalquilo, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$ y $-R^xS(O)_qR^v$;

20 cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$;

R^8 es alquilo, alqueno o alquino;

R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;

R^{10} es hidrógeno o alquilo;

R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;

25 R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

30 R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

(i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

(ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio, y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo;

R^{15} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo C_{2-6} , alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino;

R^{19} y R^{20} se seleccionan como sigue:

(i) R^{19} y R^{20} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

(ii) R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

cada R^x es independientemente alquilenilo o un enlace directo;

R^v es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o halogenoalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o halogenoalquilo;

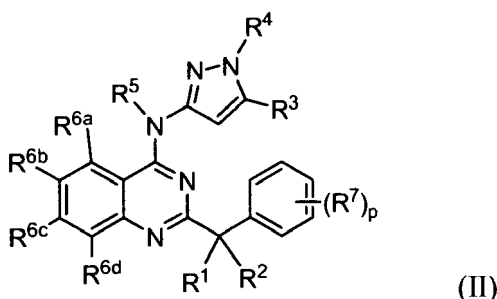
(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

n es 0-4;

p es 0-5; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

2.- El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II)



o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde

R^1 y R^2 se seleccionan de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue:

(i) R^1 y R^2 juntos forman $=O$, $=S$, $=NR^9$ o $=CR^{10}R^{11}$;

(ii) R^1 y R^2 son ambos $-OR^8$, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos forman dioxacicloalquilo;

(iii) R^1 es hidrógeno o halógeno, y R^2 es halógeno;

(iv) R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^y$ y $-R^xNR^yR^z$ y R^2 es halógeno y $-OR^8$; y

(v) R^1 es halógeno, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-S(O)_qR^{15}$ o $-R^{17}C(O)OR^{12}$, y R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ y $-R^xNR^yR^z$;

R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

5 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} se selecciona cada uno independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo y $-R^xOR^{18}$;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-R^xOR^w$;

R^8 es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^9 es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;

R^{10} es hidrógeno o alquilo;

10 R^{11} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo o $-C(O)OR^8$;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo, heterociclilalquilo o $-C(O)NR^yR^z$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

15 (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo, y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo, heterociclilalquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$; o

(ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

20 R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo, heterociclilalquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$;

25 R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 se selecciona independientemente de alquilo, hidroxilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcocarbonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halogenoarilo y amino;

R^v es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

cada R^x es independientemente alquilenilo o un enlace directo;

R^w es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue:

30 (i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o halogenoalquilo;

(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi; y

cada q es independientemente 0, 1 ó 2.

35 3.- El compuesto de la reivindicación 1 ó 2,

en donde R^1 y R^2 juntos forman $=O$; o

en donde R^1 es hidrógeno o fluoro, y R^2 es fluoro; o

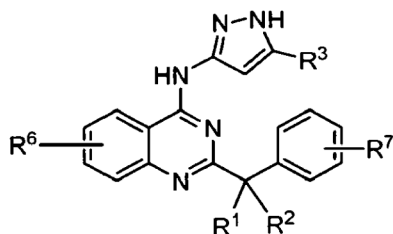
en donde R^1 es hidroxilo, metoxi, amino o metoxicarbonilamino, y R^2 es hidrógeno, metilo, fenilo o fluorofenilo.

4.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^3 es hidrógeno, alquilo o alcoxi.

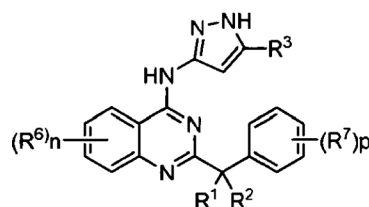
40 5.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en donde cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo y alcoxi.

6.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^7 es halógeno.

- 7.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3-5, en donde n es 0 ó 1.
 8.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde p es 1 ó 2.
 9.- El compuesto que tiene la fórmula (III) o (IIIa)



(III) o



(IIIa)

5 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

(i) R^1 y R^2 son ambos alcoxi o R^1 y R^2 , juntos forman $=O$; y

(ii) R^1 es $-OR^{12}$ o $-NR^{13}R^{14}$; y R^2 es hidrógeno, alquilo, arilo o halogenoarilo;

10 R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue:

15 (i) R^{13} es hidrógeno o alquilo, y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

20 (ii) R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo, en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio, y en donde el heterociclilo también está opcionalmente sustituido con oxo;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

25 cada R^6 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, y $-R^xOR^{18}$; en donde R^{18} es hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo o heterociclilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con el grupo Q^1 , donde Q^1 se selecciona de hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, carboxilo, heterociclilo y amino;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^v es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

30 R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o halogenoalquilo;

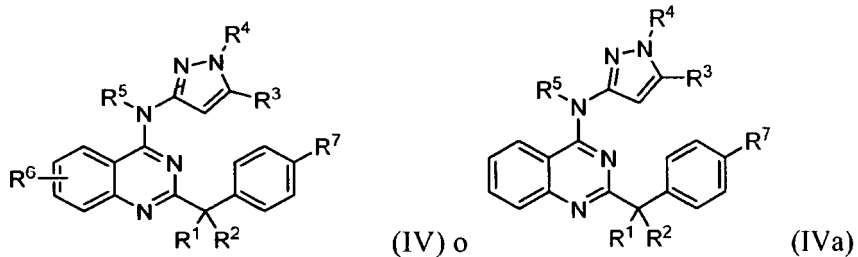
R^y y R^z se seleccionan como sigue:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o halogenoalquilo; o

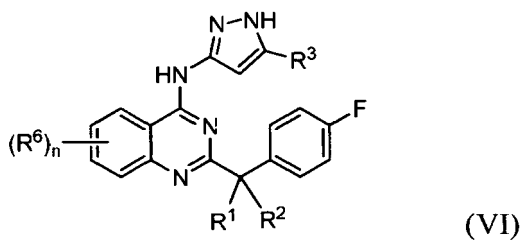
35 (ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alcoxi;

y q es 0, 1 ó 2.

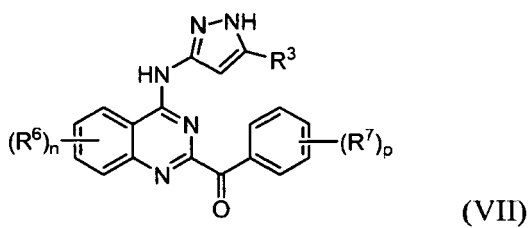
10.- El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IV) o (IVa)



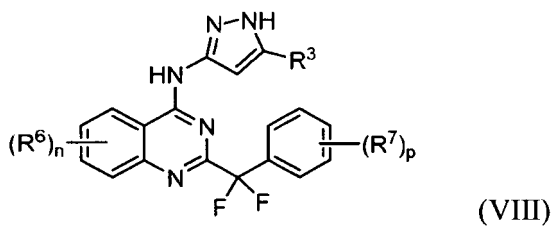
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
que tiene la fórmula (VI)



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
que tiene la fórmula (VII)

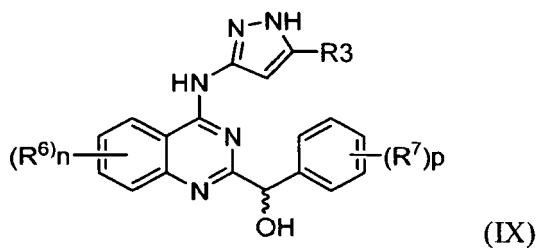


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
que tiene la fórmula (VIII)



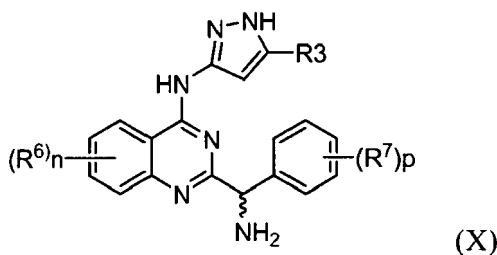
10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
que tiene la fórmula (IX)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

15 que tiene la fórmula (X)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o

se selecciona de:

- (4-cloroquinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona;
- 5 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(3-fluorofenil)metanona;
- (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
- (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
- (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(2-metoxifenil)metanona;
- (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
- 10 2-(fluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil) quinazolin-4-amina;
- 3-(2-(4-fluorobenzil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo;
- 15 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
- 2-((4-fluorofenil)(metoxi)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 2-(amino(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo;
- (5-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
- 20 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il)metanona;
- (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(trifluorometil)quinazolin-2-il);
- (7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
- 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-fluoro-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 25 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
- (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-yodoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
- (4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
- (4-fluorofenil)(7-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
- 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- 30 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metil-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
- (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
- (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;

- (4-fluorofenil)(7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-fluorofenil)(7-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-metoxi-N-(1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 5 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-8-fluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-8-metoxiquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-ol;
 (4-fluorofenil)(7-hidroxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-2-il)metanol;
 10 2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)etanol;
 3-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)propan-1-ol;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-2-il)metanol;
 (4-fluorofenil)(7-(2-metoxietoxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acetato de *terc*-butilo;
 15 ácido 2-(2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-iloxi)acético;
 éster metílico del ácido {(4-fluoro-fenil)-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-quinazolin-2-il]-metil}-carbámico; y
 bis-(4-fluoro-fenil)-[4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-quinazolin-2-il]-metanol;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-4H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metilcarbamato de metilo;
 (4-fluorofenil)(8-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 20 (7-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)bis(4-fluorofenil)metanol;
 (2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-7-il)metanol;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(metilsulfonilmetil)quinazolin-4-amina;
 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-7-(etoximetil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 25 (7-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (6-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona
 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-6-fluoroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 (7-bromo-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 30 (4-(1H-pirazol-3-ilamino)-7-bromoquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 2-(2-(4-fluorofenil)-1,3-dioxolan-2-il)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona;
 (8-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 (2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 35 (2-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 (3-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 N-((4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)formamida;

- (3,4-difluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 (3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 3-(4-fluorofenil)-3-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)propanonitrilo;
 2-((ciclopropilamino)(4-fluorofenil)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 5 2-(1-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 2-(3-amino-1-(4-fluorofenil)propil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol-1-*d*;
 (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;
 10 (4-fluorofenil)(4-(5-metoxi-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;
 (4-fluoro-3-metoxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona;
 (4-fluoro-3-hidroxifenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona; y
 acetato de (R,S)-(2-fluoro-5-(hidroxil(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metil)fenol.
 11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y
 15 un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
 12.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para usar en un método de tratamiento de una
 enfermedad modulada por JAK.
 13.- El compuesto para usar de la reivindicación 12, en donde la enfermedad modulada por JAK es una
 enfermedad modulada por JAK2, opcionalmente en donde JAK2 es JAK2 natural o mutante.
 20 14.- El compuesto para usar de la reivindicación 12, en donde la enfermedad es cáncer, trastorno
 mieloproliferativo o enfermedad autoinmune.
 15.- El compuesto para usar de la reivindicación 12 ó 13, en donde el compuesto es para administrar en
 combinación con un segundo agente farmacéutico seleccionado de agente antiproliferativo, agente antiinflamatorio,
 agente antimodulador y agente inmunosupresor.

Figura 1

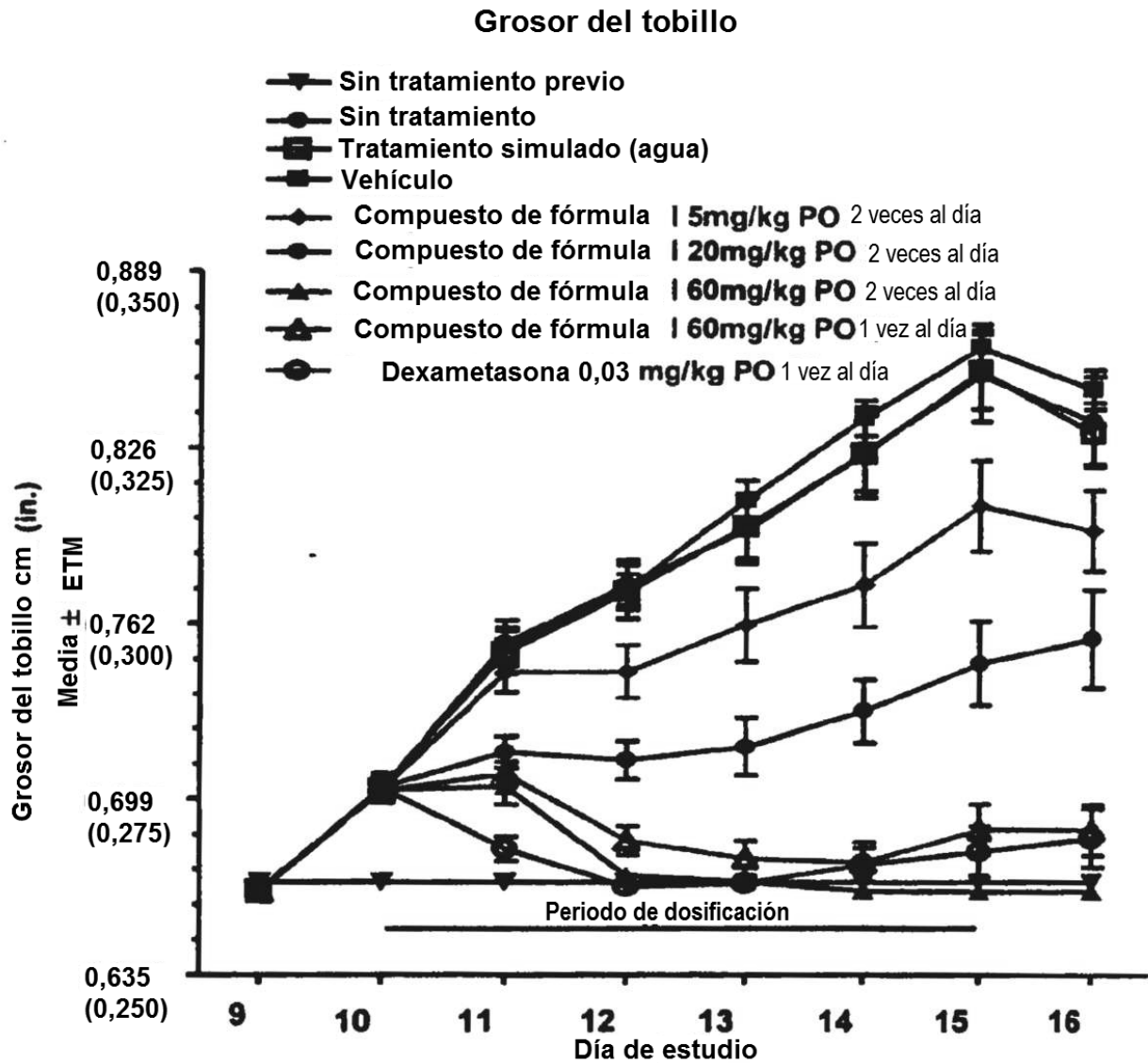


Figura 2

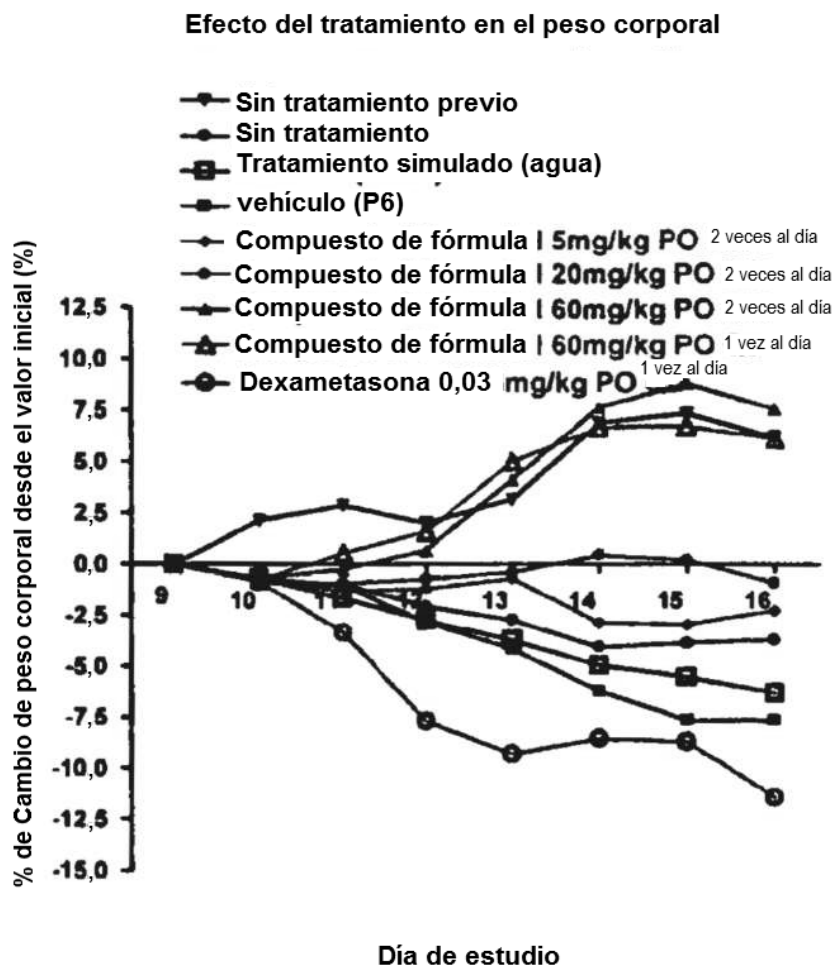


Figura 3

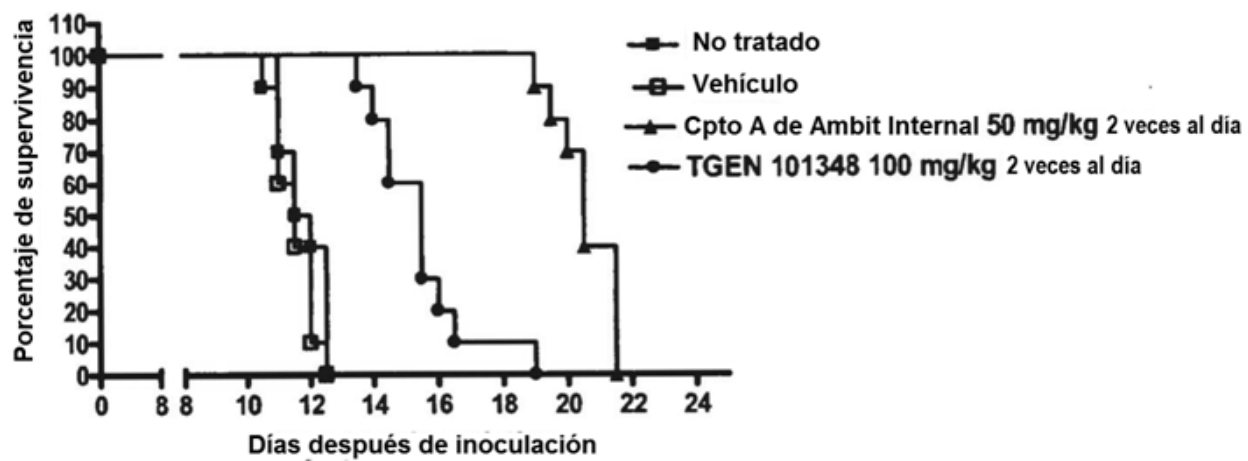


Figura 4

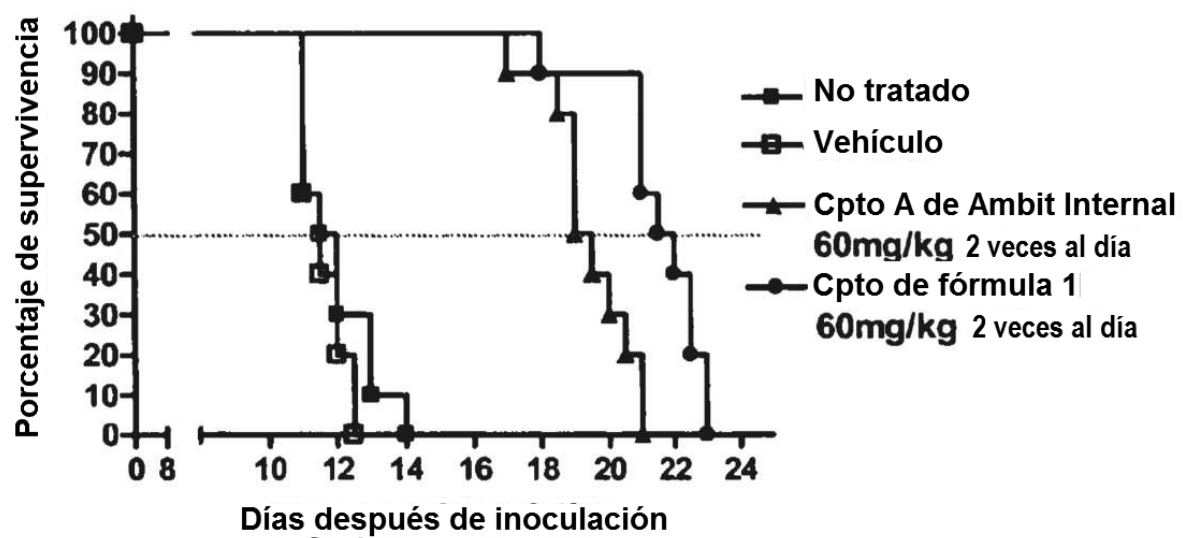


Figura 5

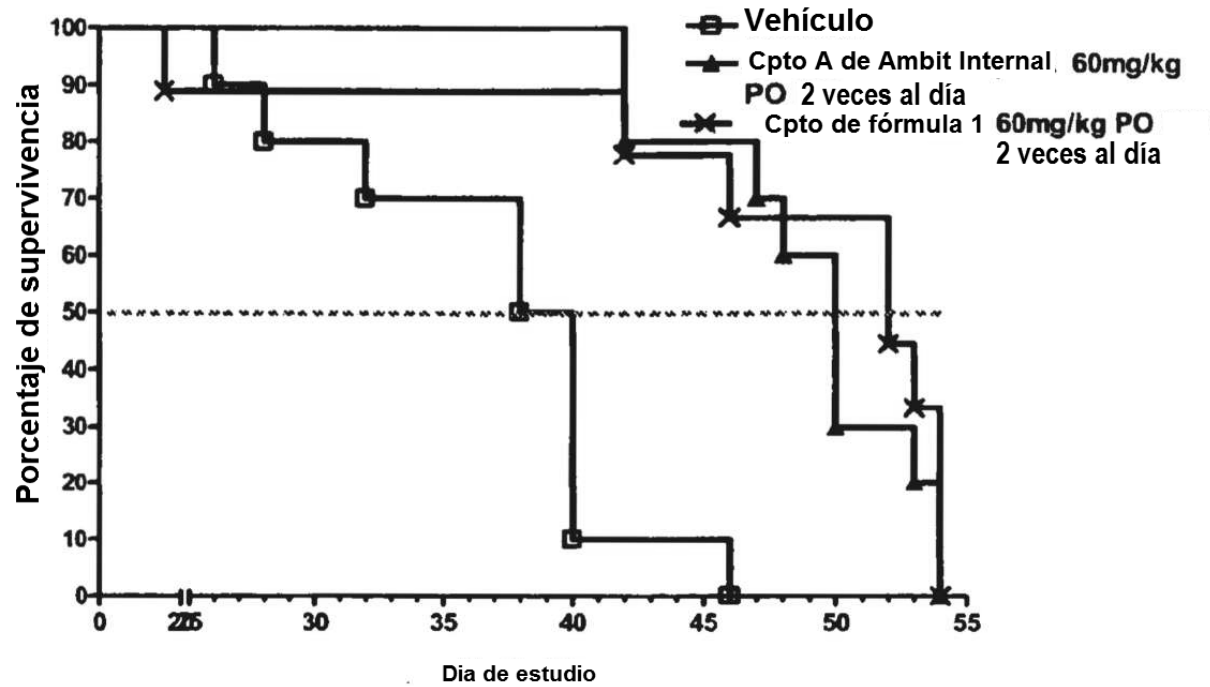


Figura 6

