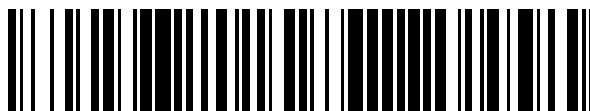


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 397**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2006 E 06748799 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 1865958**

54 Título: **Compuestos farmacocinéticamente mejorados**

30 Prioridad:

25.03.2005 US 665165 P

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

27.10.2015

73 Titular/es:

**SURFACE LOGIX, INC. (100.0%)
50 SOLDIERS FIELD PLACE
BRIGHTON, MA 02135, US**

72 Inventor/es:

**CAMPBELL, STEWART;
FOUDOULAKIS, HOPE;
KIRK, BRIAN;
RAM, SIYA;
SESHADRI, HEMALATHA;
BARTOLOZZI, ALESSANDRA y
SWEETNAM, PAUL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 549 397 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

Compuestos farmacocinéticamente mejorados

Antecedentes de la invención

5 El desarrollo de un nuevo agente requiere la optimización cuidadosa de las propiedades químicas y biológicas de un compuesto candidato. Por ejemplo, un candidato a fármaco satisfactorio debe ser seguro y eficaz para su uso previsto. Además, el compuesto debe tener el perfil farmacocinético y farmacodinámico deseado. Este difícil proceso de desarrollo normalmente requiere una amplia experimentación. En muchos casos, el procedimiento para determinar el compuesto óptimo puede requerir a menudo la preparación de miles de compuestos estructuralmente similares.

10 Entre las propiedades que pueden limitar la utilidad de un potencial agente farmacéutico está el grado en que el compuesto forma complejo con proteínas in vivo. Si un porcentaje alto del compuesto presente in vivo se une de forma no específica, por ejemplo, con compuestos de la sangre y plasma sanguíneo, esto deja solo una cantidad muy pequeña del compuesto libre disponible para realizar su función terapéutica. Por lo tanto, la unión del compuesto a diferentes proteínas y otros componentes del plasma, puede requerir dosis del compuesto inaceptablemente altas para lograr el efecto terapéutico deseado.

Los procedimientos tradicionales han buscado alterar las propiedades farmacocinéticas

20 La quinasa asociada a Rho es un regulador clave intracelular de la dinámica citoesquelética y movilidad celular. La Rho quinasa regula una serie de objetivos corriente abajo de RhoA mediante fosforilación, incluyendo, por ejemplo, la cadena ligera de la miosina, la subunidad de unión a la fosfatasa de la cadena ligera de miosina y LIM quinasa 2. En las células musculares lisas, la Rho quinasa media la sensibilización al calcio y la contracción del músculo liso. La inhibición de la Rho quinasa bloquea la contracción muscular inducida por agonistas de 5-HT y fenilefrina. Cuando se introduce en las células musculares no lisas, la Rho quinasa induce la formación de fibras de estrés y es necesaria para la transformación celular mediada por RhoA. La Rho quinasa participa en una variedad de procesos celulares, incluyendo, pero no limitado a la activación del sistema de transporte de intercambio de Na/H, formación de fibras de estrés, activación de aducina. La Rho quinasa está implicada en procesos fisiológicos tales como vasoconstricción, constricción del músculo liso bronquial, proliferación de células endoteliales y musculares lisas vasculares, agregación de plaquetas y otros.

30 La inhibición de la actividad de la Rho quinasa en modelos animales ha demostrado una serie de beneficios de los inhibidores de la Rho quinasa para el tratamiento de enfermedades humanas. Estos modelos incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión ocular, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, disfunción eréctil del pene, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal, y en neoplasias donde la inhibición de la actividad de la Rho quinasa se ha mostrado que inhibe el crecimiento de células tumorales y la metástasis, angiogénesis, trastornos tromboticos arteriales tales como agregación de plaquetas y agregación de leucocitos, asma, regulación de la presión intraocular y resorción ósea. La inhibición de la actividad de la Rho quinasa en pacientes tiene beneficios para controlar los vasoespasmos cerebrales y la isquemia después de hemorragia subaracnoide.

35 En mamíferos, la Rho quinasa consiste en dos isoformas, ROCK1 (ROCK β ; p160-ROCK) y ROCK2 (ROCK α). ROCK1 y ROCK2 son expresadas y reguladas en tejidos específicos de formas diferentes. Por ejemplo, ROCK1 se expresa ubicuamente en niveles relativamente altos, mientras que ROCK2 se expresa de forma preferente en tejidos cardíacos y cerebrales y de una forma específica para el estado de desarrollo. ROCK1 es un sustrato para la escisión por la caspasa-3 durante la apoptosis, mientras que ROCK2 no lo es. La calponina básica específica del músculo liso es fosforilada solo por ROCK2.

45 Además, parece que las funciones fisiológicas de las proteínas son distintas. Por ejemplo, un estudio reciente que compara ratones con haploinsuficiencia para ROCK1/+ con crías de la misma camada sin manipulación genética, indica que ROCK1 es crítica para el desarrollo de la fibrosis cardíaca, pero no para la hipertrofia, en respuesta a diferentes afecciones patológicas, y sugiere que las rutas de señalización que conducen a la respuesta hipertrófica y profibrótica del corazón son distintas. Sin embargo, la falta de inhibidores específicos para ROCK1 o ROCK2 ha impedido distinguir de otra forma sus respectivas funciones.

50 Por consiguiente, se necesitan inhibidores de quinasa específicos para ROCK, incluyendo inhibidores de quinasa que inhiban específicamente ROCK1 o ROCK2. El documento WO 02/076976 A2 se refiere a inhibidores de Rho quinasa.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1 de las reivindicaciones adjuntas a la misma.

55 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y un vehículo y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto sustancialmente puro de la invención, o una de sus sales, estereoisómeros o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un excipiente y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- La figura 2 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- La figura 3 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- La figura 4 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- La figura 5 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- 10 La figura 6 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- La figura 7 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- La figura 8 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- La figura 9 muestra varios compuestos que representan realizaciones de la presente invención.
- 15 La figura 10 representa la inhibición específica de ROCK2 por el compuesto del ejemplo 82. La inhibición se compara con Y27632, que inhibe tanto ROCK1 como ROCK2, así como PKC.

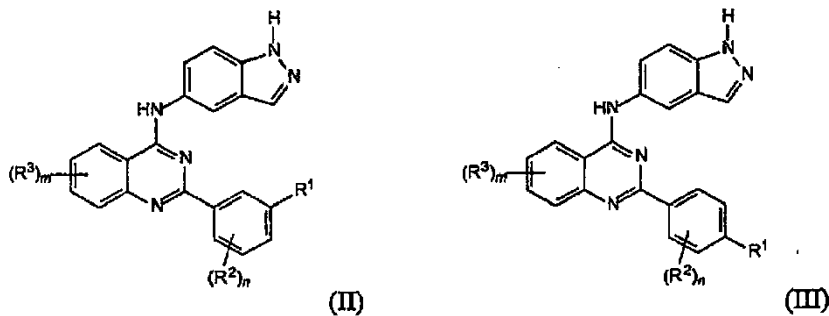
Descripción detallada

La presente invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1 de las reivindicaciones adjuntas a la misma.

En realizaciones preferidas de la invención, R¹ se selecciona para ser -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴ o -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴.

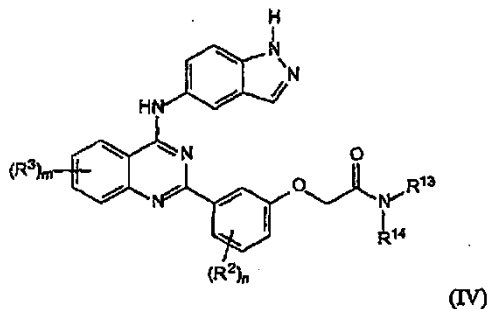
- 20 En realizaciones preferidas de la invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H y alquilo, y más preferiblemente de H.

En una realización preferida de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula II o III:



- 25 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde R¹, R², R³, n y m son como para el compuesto de fórmula I.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula IV,



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ; X se selecciona de un enlace covalente, O, NH, y alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

o R^{16} y R^{17} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

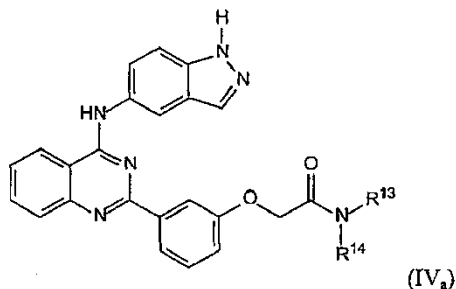
cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula IV_a:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

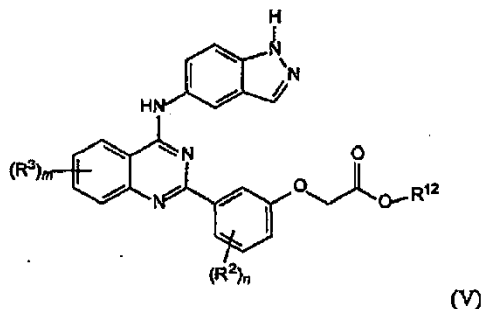
R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_1-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

o R^{16} y R^{17} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 .

5 En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula V:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)- $NR^{16}R^{17}$, -(alquil C_1-C_6)-C(=O) $NR^{16}R^{17}$, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

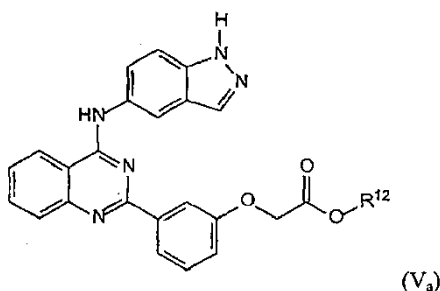
15 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

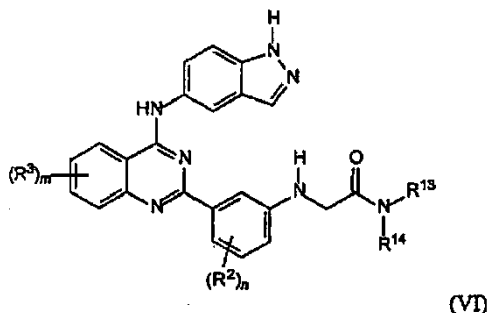
20 En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula Va:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

25 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquil C_1-C_6)- $NR^{16}R^{17}$, -(alquil C_1-C_6)-C(=O) $NR^{16}R^{17}$, -(alquil C_1-C_6)-O-(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula VI:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

10 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

15 R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

20 o R^{16} y R^{17} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

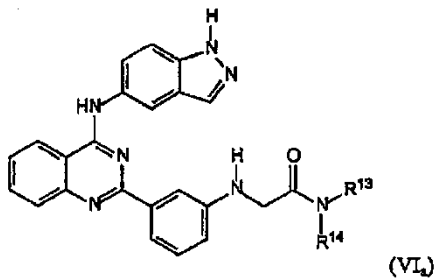
cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

25 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula VI_a:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

35 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=C)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

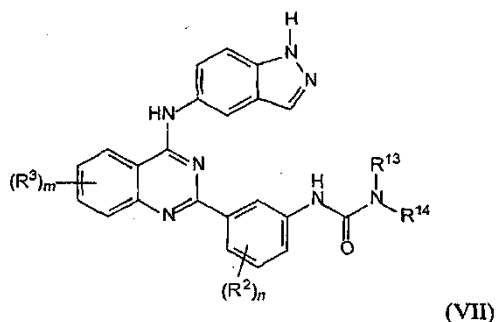
independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R¹⁶ y R¹⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno/alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula VII:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R¹⁶ y R¹⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

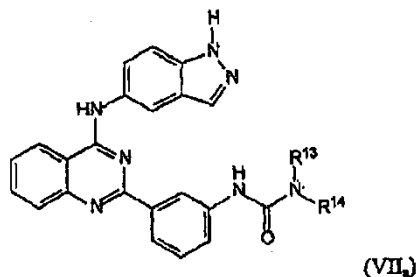
cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

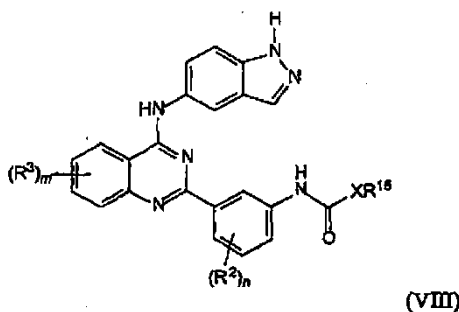
En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula VII_a:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 5 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 10 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 15 R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 20 o R^{16} y R^{17} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula VIII:



- 25 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

X se selecciona de un enlace covalente, O, NH y alquilo C₁-C₆;

- 30 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃,

o R^{15} se selecciona de -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸ y -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

- 35 R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo

C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

x se selecciona de 0 a 6,

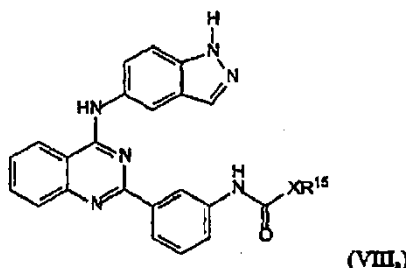
cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula VIII_a:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

X se selecciona de un enlace covalente, O, NH y alquilo C₁-C₆;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃,

o R¹⁵ se selecciona de -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸, y -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

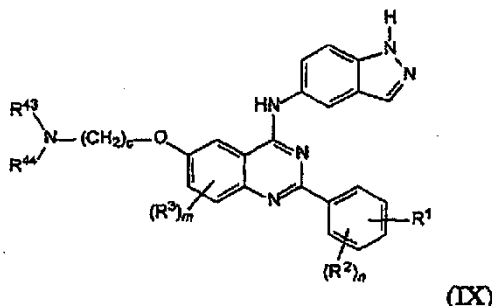
R¹⁶ y R¹⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃; y

x se selecciona de 0 a 6.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula IX:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y$ -heteroarilo, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquilo, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_z-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-R^{15}$, $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$;

10 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

15 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

20 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

X se selecciona de un enlace covalente, O, NH y alquilo C_1-C_6 ;

25 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

o R^{15} se selecciona de $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_x-CO_2R^{18}$, y $-C(=O)NR^{16}R^{17}$;

30 R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, alquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

35 o R^{16} y R^{17} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

40 R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

x se selecciona de 0 a 6;

y se selecciona de 0 a 6;

z se selecciona de 2 a 6;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

5 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

10 R⁴³ y R⁴⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R⁴³ y R⁴⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

15 R⁴⁶ y R⁴⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

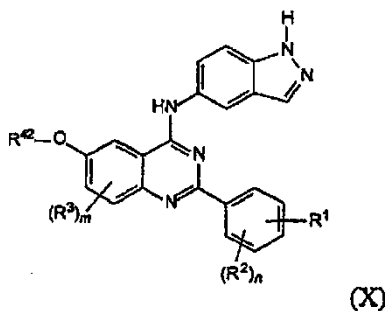
20 o R⁴⁶ y R⁴⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

c se selecciona de 2 a 6;

25 n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula X:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

30 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_y-heteroarilo, -O-(CH₂)_y-cicloalquilo, -O-C(=O)-(CH₂)_yNR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴;

35 R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

40 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi

C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

X se selecciona de un enlace covalente, O, NH y alquilo C₁-C₆;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃,

o R¹⁵ se selecciona de -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸, y -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ y R¹⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

x se selecciona de 0 a 6;

y se selecciona de 0 a 6;

z se selecciona de 2 a 6;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

R⁴² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

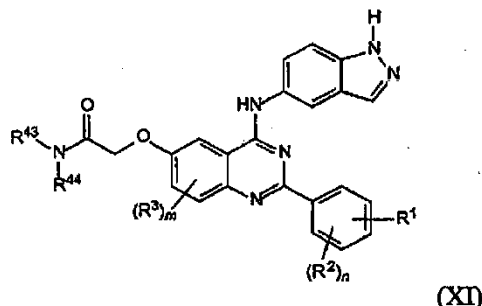
R⁴⁶ y R⁴⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R⁴⁶ y R⁴⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula XI:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y$ -heteroarilo, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquilo, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_z-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-R^{15}$, $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$,

10 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de

15 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

20 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

X se selecciona de un enlace covalente, O, NH y alquilo C_1-C_6 ;

25 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ,

30 o R^{15} se selecciona de $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_x-CO_2R^{18}$, y $-C(=O)NR^{16}R^{17}$;

35 R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

40 o R^{16} y R^{17} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;

x se selecciona de 0 a 6;

y se selecciona de 0 a 6;

z se selecciona de 2 a 6;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

5 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

10 R⁴³ y R⁴⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R⁴³ y R⁴⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

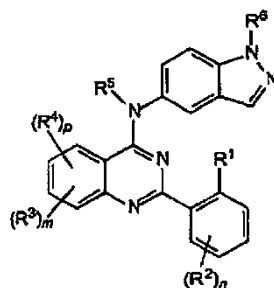
15 R⁴⁶ y R⁴⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

20 o R⁴⁶ y R⁴⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

n se selecciona de 0 a 4; y

25 m se selecciona de 0 a 3.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula XII:



XII

o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

30 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -O-(CH₂)_y-CO₂R¹², -O-(CH₂)_y-(C=O)NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_y-heteroarilo, -O-(CH₂)_y-cicloalquilo, -O-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴;

35 R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

40 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

- o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 5 X se selecciona de un enlace covalente, O, NH y alquilo C₁-C₆;
- R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 10 o R¹⁵ se selecciona de -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸, y -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;
- R¹⁶ y R¹⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 15 o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 20 R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C₁-C₆ alcoxi, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 25 x se selecciona de 0 a 6;
- y se selecciona de 0 a 6;
- z se selecciona de 2 a 6;
- cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;
- 30 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;
- R⁴ se selecciona de -(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴, -Y-R⁴², -O-(CH₂)_a-CO₂R⁴², -O-(CH₂)_a-C(=O)NR⁴³R⁴⁴, -O-(CH₂)_a-heteroarilo, -O-(CH₂)_a-cicloalquilo, -O-C(=O)-(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴, -O-(CH₂)_c-NR⁴³R⁴⁴, NH-C(=O)-(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴, -NH-C(=O)-Y-R⁴⁵, -NH-C(=O)-(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴;
- 35 R⁴² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 40 R⁴³ y R⁴⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 45 o R⁴³ y R⁴⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 50 Y se selecciona de un enlace covalente, O, NH, y C₁-C₆ alquilo;
- R⁴⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -CO₂R⁴⁸, -O-(CH₂)_b-CO₂R⁴⁸, y -C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷;

- 5 R^{46} y R^{47} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- o R^{46} y R^{47} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 10 R^{48} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- a se selecciona de 0 a 6;
- 15 b se selecciona de 0 a 6;
- c se selecciona de 2 a 6;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_d-C(=O)-NR⁵³R⁵⁴, -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴, -C(=O)-X-R⁵⁵, y -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴;
- 20 R^{53} y R^{54} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 25 o R^{53} y R^{54} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 30 R^{55} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁵⁶R⁵⁷, -CO₂R⁵⁸, -O-(CH₂)_e-CO₂R⁵⁸, y -C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷;
- R^{56} y R^{57} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 35 o R^{56} y R^{57} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- 40 R^{58} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;
- d se selecciona de 0 a 6;
- 45 e se selecciona de 0 a 6;
- R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_f-C(=O)-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-(CH₂)_f-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-X-R⁶⁵, y -C(=O)-(CH₂)_f-NR⁶³R⁶⁴;
- 50 R^{63} y R^{64} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R⁶³ y R⁶⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

5 R⁶⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁶⁶R⁶⁷, -CO₂R⁶⁸, -O-(CH₂)₅-CO₂R⁶⁸, y -C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷,

10 R⁶⁶ y R⁶⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

15 o R⁶⁶ y R⁶⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R⁶⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

20 *r* se selecciona de 0 a 6;

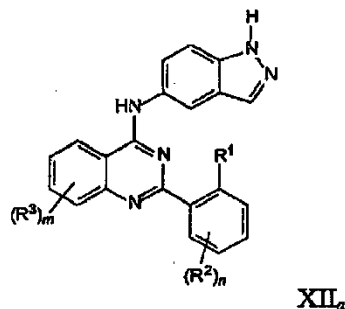
s se selecciona de 0 a 6;

n se selecciona de 0 a 4;

m se selecciona de 0 a 3; y

p se selecciona de 0 y 1.

25 En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula XII_a:



XII_a

o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

30 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -O-(CH₂)_γ-CO₂R¹², -O-(CH₂)_γ-C(=O)NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_γ-heteroarilo, -O-(CH₂)_γ-cicloalquilo, -O-C(=O)-(CH₂)_γ-NR¹³R¹⁴, -O-(CH₂)_z-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_γ-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, -NH-(CH₂)_γ-NR¹³R¹⁴;

35 R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

40 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene

hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

X se selecciona de un enlace covalente, O, NH y alquilo C₁-C₆;

5 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃,

10 o R¹⁵ se selecciona de -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸, y -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

15 R¹⁶ y R¹⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

20 R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

x se selecciona de 0 a 6;

25 y se selecciona de 0 a 6;

z se selecciona de 2 a 6;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

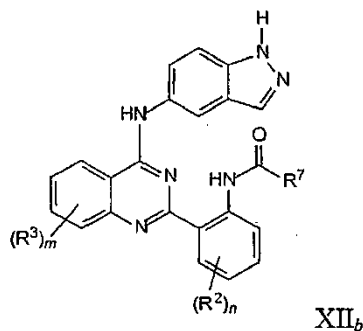
30 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

En una realización adicional preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula XII_a en donde R¹ se selecciona de -NR¹³R¹⁴, -NH-R¹², -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, y -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴.

35 En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula XII_b:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, y X-R¹⁵;

40 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo,

aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

5 o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

X se selecciona de un enlace covalente, O, NH, y C₁-C₆ alquilo;

10 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃,

15 o R¹⁵ se selecciona de -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷ -CO₂R¹⁸, -O-(CH₂)_x-CO₂R¹⁸, y -C(=O)NR¹⁶R¹⁷;

20 R¹⁶ y R¹⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

o R¹⁶ y R¹⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

25 R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

x se selecciona de 0 a 6;

30 y se selecciona de 0 a 6;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, y perfluoroalquilo inferior;

35 n se selecciona de 0 a 4; y

m se selecciona de 0 a 3.

Los compuestos preferidos según la presente invención incluyen:

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida,

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-metoxietil)acetamida,

40 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(piridin-3-il)acetamida,

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona,

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-morfolinoetanona,

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-metilacetamida,

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-pirrolidin-3-il)acetamida,

45 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((S)-pirrolidin-3-il)acetamida,

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida,

- 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(piperidin-1-il)etanona,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-terc-butilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-etilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(cianometil)acetamida,
 5 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclobutilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isobutilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclohexilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-neopentilacetamida,
 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(prop-2-inil)acetamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida,
 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1,1-dimetilurea,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato de metilo,
 15 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida,
 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina,
 20 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina,
 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina,
 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona,
 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina,
 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-2-(3-(fenil)fenil)quinazolin-4-amina,
 25 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina,
 2-((2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida,
 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina,
 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-amina,
 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina,
 30 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 35 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)isonicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida,

- N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)nicotinamida,
 N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida,
 5 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida,
 N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 10 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 15 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida, y
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)butiramida.

20 Se cree que el grupo R¹ y/o R⁴ modula el perfil farmacocinético y/o farmacodinámico del compuesto y puede dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas comparado con el compuesto no modificado, es decir, el original. En algunas realizaciones, el agente activo tiene propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, de metabolismo o perfil de toxicidad mejoradas. En una realización preferida, el agente activo tiene solubilidad superior, menor CI₅₀ y/o sustancialmente menos unión a proteína in vivo, comparado con el compuesto que carece del resto R¹.

25 Preferiblemente, los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a inhibidores y activadores de proteínas y enzimas. Específicamente, los compuestos de la presente invención pueden modular la función de Rho quinasa. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, degeneración neuronal (periférica o central), lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, aterosclerosis, hipertensión, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, reestenosis, asma, glaucoma, osteoporosis, enfermedad fibrótica (hígado y riñón), diálisis renal (estabilidad epitelial), e inflamación degeneración neuronal.

30 El término "heteroátomo" como se usa en la presente memoria, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio. Son más preferidos el nitrógeno u oxígeno.

35 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupo cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (p. ej., C₁-C₃₀ para a cadena lineal, C₃-C₃₀ para la cadena ramificada), y más preferiblemente 20 o menos. Igualmente, los cicloalquilos preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5, 6 o 7 carbonos en la estructura del anillo.

40 Salvo que se especifique el número de carbonos de otra forma, "alquilo inferior" como se usa en la presente memoria significa un grupo alquilo, que tiene de 1 a 6 carbonos, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Igualmente, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares. Los grupos alquilo preferidos son alquilos inferiores. En realizaciones preferidas, un sustituyente designado en la presente memoria como alquilo es un alquilo inferior.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos carbocíclicos saturados, que tienen de 3 a 7 carbonos en el anillo. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "aralquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo

(p. ej., un grupo aromático o heteroaromático).

Los términos "alqueno" y "alquino" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilo descritos antes, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

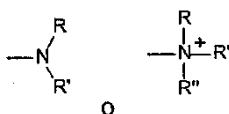
5 El término "arilo, como se usa en la presente memoria, incluye grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo se pueden denominar "heterociclos arílicos" o "heteroaromáticos" y pueden incluir de 0 a 4 heteroátomos, por ejemplo, benceno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. El anillo aromático del arilo o heterociclo arílico puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos antes, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, $-CF_3$, $-CN$, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillo condensados") en donde al menos uno de los anillos es aromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, arilos y/o grupos heterocíclicos.

15 Los heterociclos pueden ser policíclicos. Los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamos, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como los descritos antes, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, $-CF_3$, $-CN$, o similares.

20 Los términos "policiclilo" o "grupo policíclico" se refieren a dos o más anillos (p. ej., cicloalquilos, cicloalquenos, arilos y/o heterociclilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos que se unen, p. ej., los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos por átomos no adyacentes se denominan anillos "con puente". Cada anillo del grupo policíclico puede estar sustituido con sustituyentes tales como los descritos antes, por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, $-CF_3$, $-CN$, o similares.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "nitro" significa $-NO_2$; el término "halógeno" o "halogeno-" indica $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$; el término "sulfidrido" significa $-SH$; el término "hidroxilo" significa $-OH$; y el término "sulfonilo" significa $-SO_2-$.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren ambos a aminas no sustituidas y sustituidas, p. ej., un resto que se puede representar por la fórmula general:



40 en donde R, R' y R'' representa cada uno independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, arilo, y grupos heterocíclicos.

Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" como se usan en la presente memoria, se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido antes, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. El término alcoxil inferior se refiere a un grupo alcoxil que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

45 El término "oxo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un átomo de oxígeno que tiene un doble enlace con un carbono,

50 Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Aparece una lista más completa de las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica en la primera cuestión de cada volumen de *the Journal of Organic Chemistry*; esta lista típicamente se presenta en una tabla titulada Lista de abreviaturas convencionales

Como se usa en la presente memoria, la definición de cada expresión, p. ej., alquilo, m, n, R, etc., cuando aparece más de una vez en una estructura, está previsto que sea independiente de su definición en otra parte en la misma

estructura.

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución da lugar a un compuesto estable, p. ej., que no sufre transformación espontánea tal como por transposición, ciclado, eliminación, etc.

5

Como se usa en la presente memoria, está contemplado que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos en la presente memoria anteriormente, Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en la presente memoria que cumplan las valencias de los heteroátomos. Esta invención no se pretende que esté limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

10

15

La frase "grupo protector" como se usa en la presente memoria, significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo, de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores se ha revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Syntheses*, 2ª ed.; Wiley: New York, 1991).

20

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. La presente invención contempla que todos dichos compuestos, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros, así como mezclas de los mismos, están incluidos en esta invención.

25

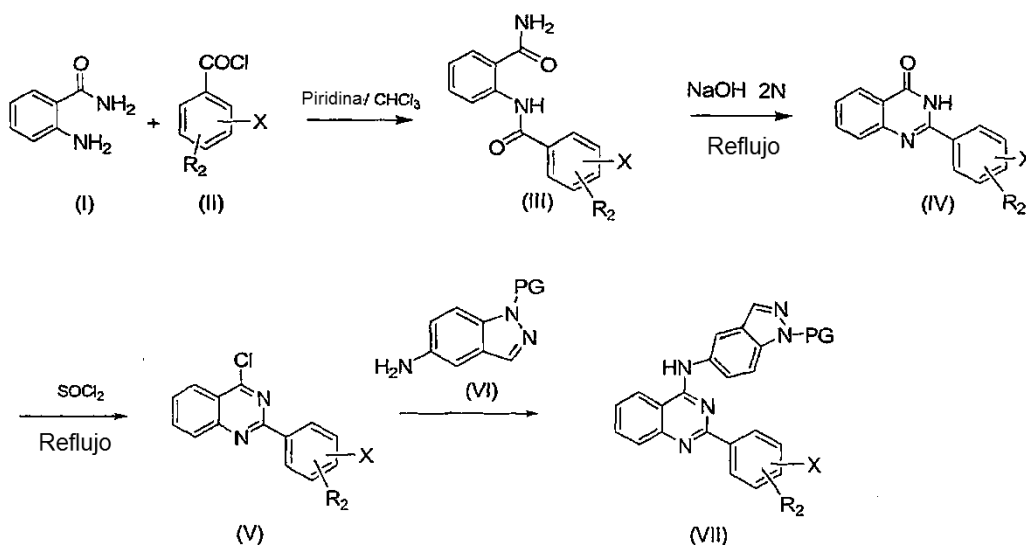
Además, si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla de diastereoisómeros resultante se separa, y se escinde el grupo auxiliar para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoisómeras con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido de resolución de los diastereoisómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

30

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed., 1986-87, interior de la cubierta.

35

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis:



Esquema A

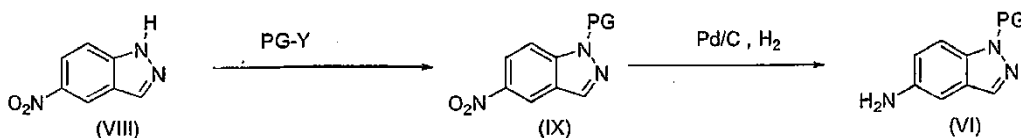
El compuesto intermedio general de fórmula (VII) se puede preparar como se ilustra en el esquema A. Como se ilustra en el esquema A, la antralamida (2-aminobenzamida (I)) se acopla con un cloruro de ácido adecuadamente

sustituido de fórmula (II) en presencia de una base tal como piridina para dar la benzamida (III). La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como cloroformo (CHCl_3) a una temperatura de -20 a 50°C , preferiblemente a temperatura ambiente durante 1-24 horas, preferiblemente durante 6 horas. Alternativamente, la benzamida (III) se puede formar por tratamiento de la antralamida (2-aminobenzamida (I)) con ácido benzoico en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)-carbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio (PyBroP[®]), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP[®]) con aditivos adecuados si es necesario, que incluyen el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina.

La ciclo-deshidratación del compuesto (III) se lleva a cabo en condiciones acuosas básicas de reflujo usando hidróxido sódico (NaOH) como base, aunque también se pueden usar otras bases tales como hidróxido potásico (KOH). La reacción del compuesto (III) se lleva a cabo a temperatura de reflujo de la mezcla durante aproximadamente 1-24 horas, preferiblemente aproximadamente 4 horas. Cuando $\text{X}=\text{OMe}$ (compuesto VII) puede ser necesario cambiar grupos protectores de fenol. Esto se puede llevar a cabo por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto (IV) se hace aromático con la cloroquinazolina (V) por tratamiento con cloruro de tionilo (SOCl_2) con dimetilformamida (DMF) catalítica. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1-6 horas, preferiblemente 4 horas. Alternativamente, se puede usar oxitricloruro de fósforo (POCl_3) o cloruro de oxalilo en lugar de SOCl_2 para realizar la transformación.

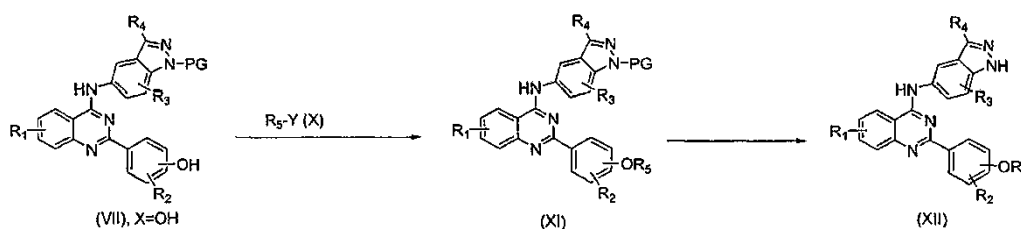
La cloroquinazolina se hace reaccionar con un 5-amino-indazol adecuadamente protegido (VI) para dar la aminoquinazolina (VII). La reacción se lleva a cabo en isopropanol a 95°C , durante un tiempo de reacción de 30 min a 2 h.



Esquema B

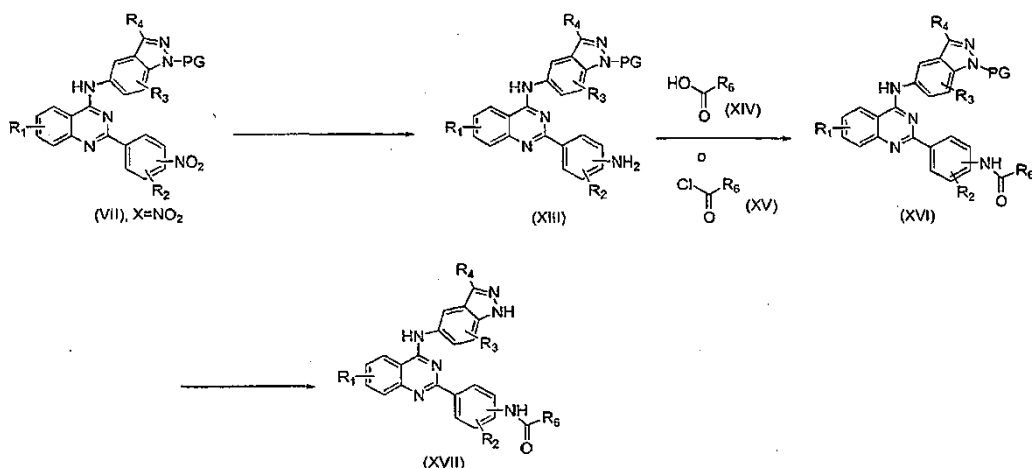
El indazol protegido (VI) se puede preparar como se representa en el esquema B. El 5-nitroindazol se protege adecuadamente mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, preferiblemente con un grupo *tert*-butoxicarbonilo. El grupo nitro después se reduce al grupo amino por hidrogenación usando un catalizador metálico tal como Pd/C en un disolvente inerte tal como metanol (MeOH), 1,2-dimetoxetano (DME), etanol (EtOH) o ácido acético (AcOH) o una combinación de disolventes, preferiblemente en una combinación de MeOH y DME. La reacción se puede llevar a cabo con una presión de balón o con una presión de 1,4-3,5 kg/cm^2 (20-50 p.s.i.).

X=OH



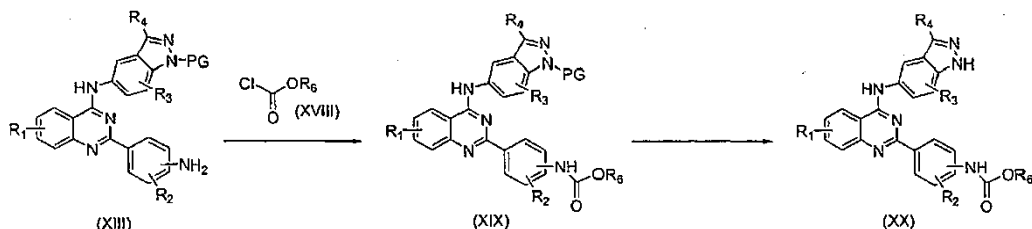
Esquema C

Los compuestos de fórmula (XII) se puede sintetizar como se representa en el esquema C. El compuesto (VII) puede dar desprotección selectiva del grupo funcional protector de O para dar el compuesto (VII) donde $\text{X}=\text{OH}$. Esto se puede hacer por una variedad de métodos, que son bien conocidos por los expertos en la técnica. El fenol (VII) después se alquila con un electrófilo de fórmula (X) en presencia de una base tal como carbonato potásico (K_2CO_3), *tert*-butoxido potásico (KO^tBu), hidruro sódico (NaH), hexametilsilazida de sodio (NaHMDs) o hexametilsilazida de potasio (KHMDs), preferiblemente K_2CO_3 , para dar el éter (XI). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como DMF a una temperatura de 20 - 100°C , preferiblemente a 30 - 40°C . El electrófilo (X) puede ser un cloruro ($\text{Y}=\text{Cl}$), bromuro ($\text{Y}=\text{Br}$), yoduro ($\text{Y}=\text{I}$) u otro grupo lábil adecuado, aunque se prefiere usar un bromuro. Se pueden añadir opcionalmente aditivos tales como yoduro sódico (NaI) o yoduro potásico (KI) a la reacción.



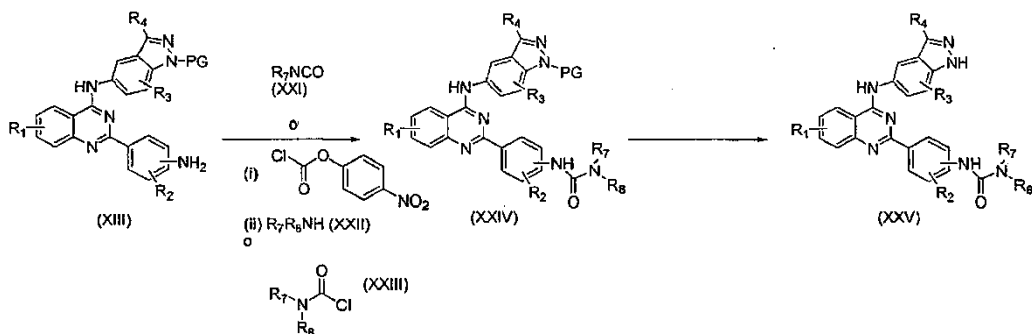
Esquema D

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden sintetizar como se representa en el esquema D. Un compuesto de fórmula (VII) donde X=NO₂, se puede reducir al compuesto de anilino (XIII) por hidrogenación catalítica en un disolvente inerte o mezcla de disolventes tales como EtOH, MeOH, THF o DME preferiblemente una mezcla de MeOH y DME. La transformación se realiza usando un catalizador metálico tal como paladio sobre carbón (Pd/C). El compuesto de fórmula (XIII) se puede tratar, preferiblemente a temperatura ambiente, con un ácido carboxílico de fórmula (XIV) en presencia de un agente de acoplamiento (p. ej., PyBOP, PyBrOP, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3'-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPAA)) y una base adecuada (p. ej., trietilamina, DMAP, o N-metilmorfolina (NMO)) en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo o dimetilformamida. Opcionalmente, se pueden añadir a la reacción agentes tales como HOBT. Alternativamente, el compuesto de fórmula (XVI) se puede sintetizar por tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula (XV) en presencia de una base amina terciaria tal como trietilamina o DMAP, para dar una amida de fórmula (XVI). Los cloruros de ácido de fórmula (XV) están disponibles en el comercio o se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Si es necesario, se puede eliminar el grupo protector de indazol en este punto para dar los compuestos finales (XVII) por métodos conocidos por los expertos en la técnica.



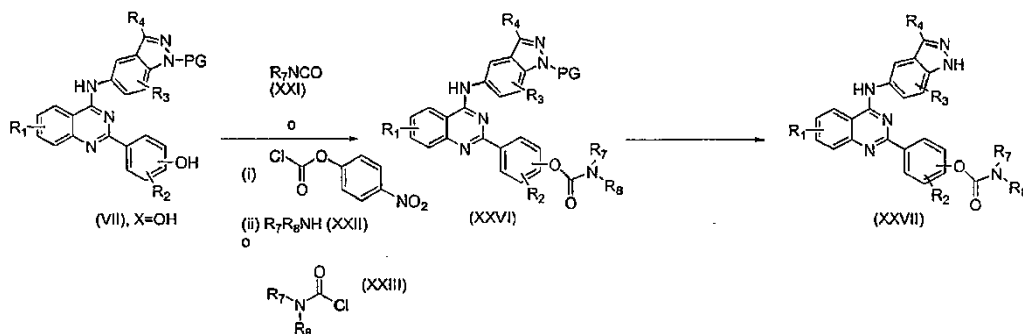
Esquema E

Los compuestos de fórmula (XX) se pueden preparar haciendo reaccionar las aminas de fórmula (XIII) con un cloroformiato de fórmula (XVIII) en presencia de una base tal como trietilamina, DMAP, NMO, o hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano acuoso o anhidro, o dimetilformamida o en una combinación de dichos disolventes. La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 60°C, aunque se prefiere a temperatura ambiente. Se requiere que el grupo protector de indazol se pueda eliminar para dar el compuesto de fórmula (XX) por métodos conocidos para los expertos en la técnica.



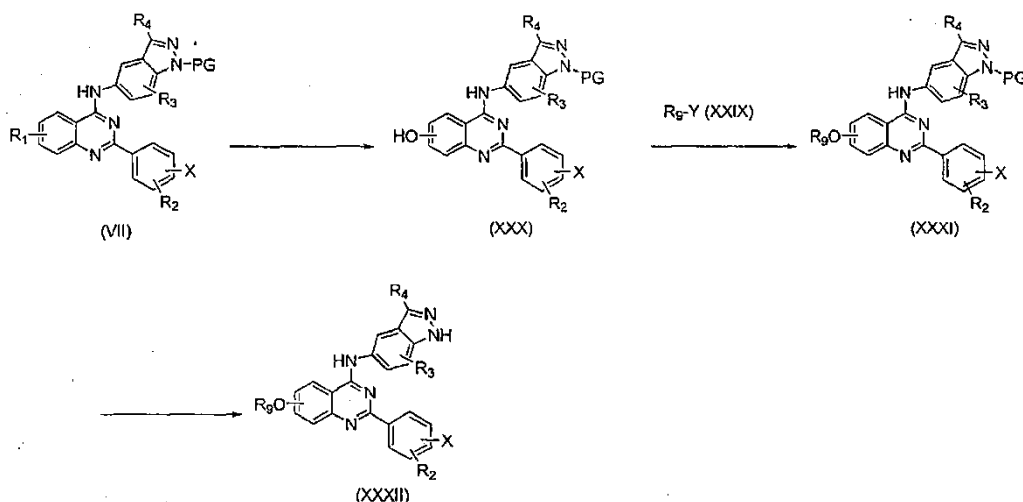
Esquema F

Las ureas de fórmula (XXV) se pueden sintetizar como se representa en el esquema F. El tratamiento de una anilina de fórmula (XIII) con un isocianato de fórmula (XXI) en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base amina tal como Et₃N, DIEA o NMO da la urea de fórmula (XXIV) donde R₈ es hidrógeno. Alternativamente, las anilinas de fórmula (XIII) se pueden tratar con carbonoclorido de 4-nitrofenilo seguido de adición secuencial de una amina de fórmula (XXII). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como THF, DMF o CH₂Cl₂ en presencia de una base amina tal como Et₃N, DIEA o NMO. Otra opción de síntesis de las ureas de fórmula (XXIV) es tratar las anilinas de fórmula (XIII) con un cloruro de carbamoilo de fórmula (XXIII) en presencia de una base tal como Et₃N, DIEA o NMO. Si es adecuado, los grupos protectores (p.ej., indazol) se pueden eliminar por métodos conocidos para los expertos en la técnica.



Esquema G

Los carbamatos de fórmula (XXVII) se pueden sintetizar como se representa en el esquema G. Tratamiento de un fenol de fórmula (VII) donde X=OH con un isocianato de fórmula (XXII) en un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base amina tal como Et₃N, DIEA o NMO. Alternativamente, los fenoles de fórmula (VII) donde X=OH se pueden tratar con carbonoclorido de 4-nitrofenilo seguido de la adición secuencial de una amina de fórmula (XXII). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como THF, DMF o CH₂Cl₂ en presencia de una base amina tal como Et₃N, DIEA o NMO. Otra opción de la síntesis de los carbamatos de fórmula (XXVI) es tratar los fenoles de fórmula (VII) (donde X=OH) con un cloruro de carbamoilo de fórmula (XXIII) en presencia de una base tal como Et₃N, DIEA o NMO. Si es adecuado, los grupos protectores (p.ej., indazol) se pueden eliminar por métodos conocidos para los expertos en la técnica para dar los compuestos finales (XXVII).



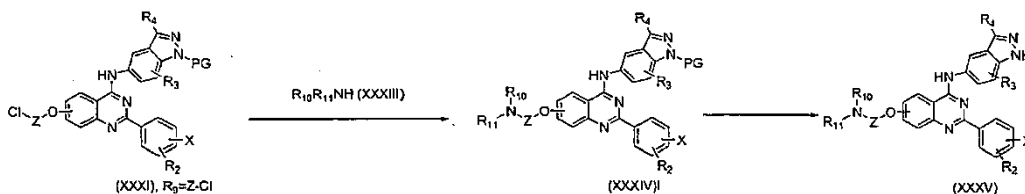
Esquema H

Los compuestos de fórmula general (XXXIII) se pueden sintetizar como se representa en el esquema H. El compuesto (VII) puede dar desprotección selectiva del grupo funcional protector de O (R₁) para dar el compuesto (XXX). Esto se puede hacer por una variedad de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Después, el fenol (XXX) se alquila con un electrófilo de fórmula (XXIX) en presencia de una base tal como carbonato potásico (K₂CO₃), terc-butóxido potásico (KO^tBu), hidruro sódico (NaH), hexametilsilazida sódica (NaHMDS) o hexametilsilazida potásica (KHMDS), preferiblemente K₂CO₃, para dar el éter (XXXI). La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como DMF a una temperatura de 20-100°C, preferiblemente a 85°C. El electrófilo (XXIX) puede ser un cloruro (Y=Cl), bromuro (Y=Br), yoduro (Y=I) u otro grupo lábil adecuado, aunque se prefiere usar un bromuro. Se pueden añadir opcionalmente aditivos tales como yoduro sódico (NaI) o yoduro potásico (KI) a la

reacción.

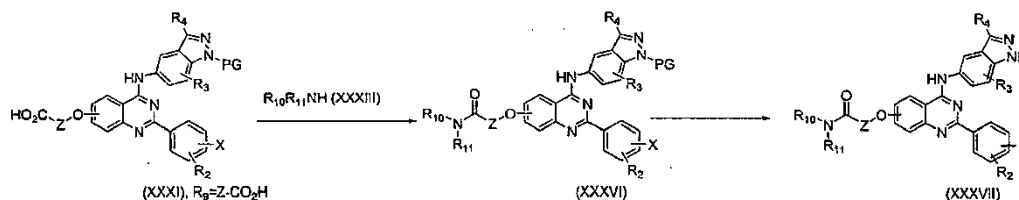
La desprotección del grupo protector de indazol, que es bien conocida por los expertos en la técnica, da los compuestos deseados (XXXII).

- 5 Los expertos en la técnica reconocerán que la posterior modificación de R_9 puede ser necesaria y se puede llevar a cabo como se representa en los esquemas I-J.



Esquema I

- 10 En el esquema I los compuestos de cloro de fórmula (XXXI) donde R_9 es Z-Cl y Z es un conector adecuado, se calientan en presencia de una amina de fórmula (XXXIII) en un disolvente adecuado tal como DMSO o DMF para dar los compuestos que contienen amina (XXXIV). Se pueden añadir opcionalmente aditivos tales como NaI o KI. Si es adecuado, en este punto se pueden eliminar grupos protectores, por métodos bien conocidos en la técnica.



Esquema J

- 15 En el esquema J, los compuestos ácidos de fórmula (XXXI) donde R_9 es Z-CO₂H y Z es un conector adecuado, se tratan con una amina de fórmula (XXXIII) preferiblemente a temperatura ambiente, en presencia de un agente de acoplamiento (p. ej., PyBOP, PyBrOP[®], diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3'-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPAA)) y una base adecuada (p. ej., trietilamina, DMAP, o N-metilmorfolina (NMO)) en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, o dimetilformamida para dar las amidas de fórmula (XXXVI). Opcionalmente, se pueden añadir a la reacción agentes tales como HOBT. Si es
20 adecuado, en este punto se pueden eliminar grupos protectores, por métodos bien conocidos en la técnica, para dar los compuestos de fórmula (XXXVII).

Los expertos en la técnica reconocerán que se puede alterar el orden determinadas etapas en los esquemas anteriores (A-L). Además, algunas condiciones como el disolvente, temperatura, etc. se pueden ajustar, como reconocerán los expertos en la técnica.

- 25 Los grupos reactivos no implicados en las etapas de los procedimientos anteriores se pueden proteger con grupos protectores convencionales durante las reacciones y eliminar por procedimientos convencionales (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley-Interscience) conocidos para los expertos en la técnica. Los grupo protectores actualmente preferidos incluyen metilo, bencilo, acetato y tetrahidropiranilo para el resto hidroxilo, y BOC, CBz, trifluoroacetamida y bencilo para el resto amino, ésteres de metilo, etilo, *terc*-butilo y bencilo para el resto ácido carboxílico. Los grupos protectores preferidos para el resto indazol son BOC, CBz,
30 trifluoroacetamida y bencilo.

- La modificación de la unión a proteínas se basa en tecnología de superficie, es decir, la preparación y selección de superficies por su capacidad para resistir la adsorción de proteínas de la solución. Dichas superficies que son resistentes a la adsorción de proteínas de la solución son conocidas para los expertos en la técnica como superficies
35 "resistentes a proteínas". Se pueden seleccionar grupos funcionales para identificar el o los grupos presentes en las superficies resistentes a proteínas, como se describe, p. ej. en Chapman et al. "Surveying for Surfaces that Resist the Adsorption of Proteins", *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122:8303-8304; Ostuni et al. "A Survey of Structure-Property Relationships of Surfaces that Resist the Adsorption of Protein", *Langmuir* 2001, 17:5605-5620; Holmlin, et al. "Zwitterionic SAMs that Resist Nonspecific Adsorption of Protein from Aqueous Buffer", *Langmuir* 2001, 17:2841-2850; y Ostuni et al. "Self-Assembled Monolayers that Resist the Adsorption of Proteins and the Adhesion of Bacterial and Mammalian Cells", *Langmuir* 2001, 17:6336-6343.

- 40 En general, la unión a proteínas se evalúa midiendo la capacidad de moléculas de la invención para unirse a uno o más componentes del suero humano o imitadores de los mismos. En una realización, los restos funcionales adecuados se pueden identificar seleccionando superficies que comprenden dichos restos por su capacidad de

resistir la adsorción de los componentes del suero, incluyendo, pero no limitado a proteínas del suero, y preferiblemente proteínas del suero humano. Los restos candidatos se pueden seleccionar directamente uniéndolos a un soporte sólido y ensayando la resistencia a las proteínas del soporte. Alternativamente, los restos candidatos se incorporan en, o se unen a moléculas de interés farmacéutico. Dichos compuestos se pueden sintetizar sobre un soporte sólido, o unir a un soporte sólido después de síntesis. En un ejemplo no limitante de un ensayo de unión directo, se ensaya la capacidad de los restos funcionales candidatos inmovilizados o moléculas que incorporan dichos restos, de unirse a componentes del suero. Los componentes del suero se pueden marcar con un resto de señalización para la detección, o se puede usar un reactivo secundario marcado que se une a dichos componentes del suero.

Las superficies que son resistentes a la adsorción de proteínas de la solución se conocen como superficies "resistentes a proteínas". Los grupos funcionales se pueden seleccionar para identificar el o los grupos presentes en las superficies resistentes a proteínas, como se describe, p. ej. en Chapman et al. "Surveying for Surfaces that Resist the Adsorption of Proteins", *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122:8303-8304; Ostuni et al. "A Survey of Structure-Property Relationships of Surfaces that Resist the Adsorption of Protein", *Langmuir* 2001, 17:5605-5620; Holmlin, et al. "Zwitterionic SAMs that Resist Nonspecific Adsorption of Protein from Aqueous Buffer", *Langmuir* 2001, 17:2841-2850; y Ostuni et al. "Self-Assembled Monolayers that Resist the Adsorption of Proteins and the Adhesion of Bacterial and Mammalian Cells", *Langmuir* 2001, 17:6336-6343.

Después de identificar un resto funcional que proporciona dicha resistencia a proteínas, un experto en la técnica determinará fácilmente un esqueleto químico o cadena principal adecuada de un compuesto biológica o químicamente activo conocido al que se le pueda unir el resto funcional por sustitución de grupo funcional del compuesto activo o por sustitución de un grupo funcional no esencial del compuesto activo. Por ejemplo, como se ha descrito antes, la presencia de un grupo piperazina en un compuesto indicará que dicho grupo se puede sustituir con un resto funcional. Un experto en la técnica, p. ej. en química médica, reconocerá otros grupos adecuados en compuestos activos conocidos que se pueden reemplazar o sustituir con al menos un resto funcional. Por consiguiente, se puede generar una biblioteca combinatoria de compuestos como se describe más adelante, en donde los compuestos son compuestos modificados que comprenden un conjugado de un sitio activo del compuesto (una cadena principal esencial de un compuesto que tiene una actividad deseada particular), p. ej., el compuesto A y al menos un resto funcional unido al mismo, en donde cada conjugado tiene un resto funcional diferente unido al mismo, p. ej., restos que tienen la fórmula C, en donde cada grupo R se selecciona de diferentes grupos descritos en la presente memoria. Por consiguiente, una biblioteca se puede usar para seleccionar una pluralidad de restos funcionales diferentes para mejorar las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas, incluyendo la unión de proteínas no específica del compuesto modificado.

En realizaciones preferidas, el propio soporte sólido se elige o modifica para minimizar su interacción con los componentes del suero. Los ejemplos de dichos soportes y sistemas de ensayo se describen en las solicitudes internacionales WO 02/48676, WO 03/12392, WO 03/18854, WO 03/54515. Alternativamente, las moléculas de la invención se pueden mezclar con uno o más componentes del suero en fase líquida, y determinar la cantidad de moléculas no unidas.

También se puede llevar a cabo un análisis de unión directa en la fase líquida. Por ejemplo, los compuestos de ensayo se pueden mezclar con uno o más componentes del suero en fase líquida, y determinar las moléculas no unidas.

En un ejemplo de una realización preferida, las moléculas que tienen unión reducida a proteínas se identifican como sigue: se forma una monocapa autoensamblada de moléculas de tiol terminadas con grupos anhídrido en una superficie de oro. Después, un conjunto de moléculas pequeñas con grupos amina en un extremo y grupos que se diseñan para resistir la unión a albúmina, por ejemplo, en el otro extremo, se unen a la superficie por reacción entre la amina y el anhídrido. El conjunto de moléculas se aplican en manchas puntuales sobre regiones espacialmente distintas sobre la superficie de oro para crear una matriz de moléculas que pueden resistir la unión de proteínas. Después, esta matriz se expone a una solución que contiene albúmina que se marca de forma fluorescente. Después de un período de incubación adecuado, la superficie de oro se lava y se hace un barrido con un escáner de fluorescencia. Los grupos químicos inmovilizados que se unen a la albúmina se identificarán por la presencia de una señal fluorescente; los grupos que resisten la unión a la albúmina tendrán fluorescencia baja en esta parte de la matriz. Si una proteína fluorescente no está disponible, entonces se pueden usar anticuerpos contra la proteína de interés en combinación con anticuerpos secundarios fluorescentes para detectar la unión de proteínas a los grupos químicos. Si no hay disponible un anticuerpo, entonces se puede usar un método de detección sin marcaje, tal como la resonancia del plasmón de superficie (SPR) o espectrometría de masas MALDI, para identificar la presencia de la proteína en elementos individuales de la matriz. La SPR también tiene la ventaja de proporcionar información cinética de la unión de la proteína a los grupos químicos.

El uso de este sistema no está limitado a la albúmina; se puede ensayar la potencial unión de cualquier proteína de interés farmacocinético. Por ejemplo, proteínas de la sangre que se unen a moléculas pequeñas, tales como la α -glucoproteína ácida (AAG, AGP) y lipoproteínas, se podrían exponer a la matriz y detectar la unión de proteína.

En una realización de la invención, se pueden identificar grupos químicos que resisten la unión a P-glicoproteína

(PGP) y por lo tanto tienen el potencial de reducir el flujo, cuando se unen a una molécula terapéutica pequeña. Esto es particularmente importante para el desarrollo de fármacos anticancerosos que proporcionen tratamiento eficaz cuando se ha desarrollado multiresistencia a fármacos (MDR).

5 El método se podría usar también para identificar grupos químicos que resistan la unión a proteínas tales como la trombina, anti-trombina y Factor Xa, y por lo tanto tienen el potencial de controlar la coagulación.

Este método también sería útil para identificar grupos que mejoren los tratamientos terapéuticos que se diseñan como terapias complementarias o de sustitución, donde la unión de proteínas y las propiedades PK son muy importantes, p. ej., hormonas y sus proteínas de unión, esteroides y sus proteínas de unión tales como la testosterona y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

10 A continuación se describe un método basado en superficie para identificar grupos que pueden mejorar la solubilidad de moléculas pequeñas. Se forma una monocapa autoensamblada de moléculas de tiol terminadas con grupos maleimida en una superficie de oro. Después, un conjunto pequeño de moléculas con grupos tiol en un extremo y grupos que son hidrófilos en el otro extremo, se unen a la superficie por reacción entre el tiol y la maleimida. El conjunto de moléculas se aplican en manchas puntuales sobre regiones especialmente distintas sobre la superficie de oro para crear una matriz de moléculas que pueden aumentar la solubilidad de una molécula pequeña. Después se ponen líquidos tanto polares (p. ej., agua) como hidrófobos (p. ej., octanol) sobre cada elemento de la matriz. Después se miden en cada elemento los ángulos de contacto de los dos líquidos sobre cada elemento, de la matriz usando un goniómetro. Alternativamente, la humectabilidad de un líquido particular en una superficie que presenta un grupo químico se puede determinar midiendo el área de la superficie cubierta por una gota cuando se mira desde arriba (el ángulo de contacto alto dará gotas con área pequeña; ángulos de contacto bajos cubren áreas mayores). El ángulo de contacto de un líquido sobre una superficie que presenta un grupo químico es inversamente proporcional a la miscibilidad de ese grupo químico con ese líquido (disolvente). Por ejemplo, un grupo químico para el que el agua tiene un ángulo de contacto alto cuando se presenta en la superficie, tal como metilo (CH_3), tiene poca miscibilidad con el agua, es decir, tiende a reducir la solubilidad de una molécula pequeña. A la inversa, un grupo químico para el que el agua tiene un ángulo de contacto bajo cuando se presenta en la superficie, tal como carboxilo (COOH), tiene miscibilidad alta con el agua, es decir, tendrá tendencia a aumentar la solubilidad de una molécula pequeña. Por lo tanto se pueden seleccionar grupos químicos rápidamente usando los ángulos de contacto en la superficie para identificar grupos que mejoran la solubilidad o reducen al hidrofobicidad. Este procedimiento se puede usar para evaluar el efecto en la solubilidad de grupos químicos usados de acuerdo con la invención.

20 Un parámetro común para la capacidad de una molécula pequeña para cruzar la membrana lipídica de una célula es el logP donde P es el coeficiente de partición del compuesto entre el octanol y el agua. Por lo tanto, el ángulo de contacto relativo de una superficie que presenta grupos químicos para el octanol y el agua ofrece un método empírico rápido para clasificar conjuntos grandes de grupos químicos según su potencial efecto en el logP de un compuesto.

35 La dependencia con el pH de la solubilidad de moléculas pequeñas se puede abordar en este método midiendo los ángulos de contacto de soluciones a diferentes pH. El parámetro equivalente al logP en este caso es el logD, donde D es el coeficiente de distribución, definido como la relación de la suma de las concentraciones de todas las especies del compuesto en octanol a la suma de las concentraciones de todas las especies del compuesto en agua a diferentes pH. Por lo tanto, los ángulos de contacto medidos a diferentes pH ofrecen la posibilidad de una medición equivalente al logD.

40 Será útil seleccionar los compuestos candidatos según su capacidad para ser transportados activamente a través de las membranas celulares y células, o según su resistencia a dicho transporte. Por ejemplo, es bien conocido que las moléculas anticancerosas farmacéuticamente útiles pueden tener su eficacia limitada debido al transporte activo fuera de las células tumorales diana. Igualmente, se ha observado que las monocapas de células endoteliales capilares del cerebro transportan de forma unidireccional la vincristina desde el lado basal al lado apical, previniendo eficazmente que el agente anticanceroso entre en el sistema nervioso central. En algunos casos, grupos químicos valiosos, además de reducir la unión a proteínas no específica, mejorarán la farmacocinética potenciando el transporte pasivo o activo hacia su sitio de acción, y/o inhibiendo el transporte desde el sitio de acción.

50 El cerebro es uno de los tejidos más difíciles para penetrar por las moléculas pequeñas. Las uniones neurovasculares son estrechas y contienen muy pocos transportadores activos que son responsables mayoritariamente de la eliminación de moléculas pequeñas del cerebro. La ruta paracelular (entre uniones celulares) no está disponible para moléculas pequeñas, sino solo la ruta transcelular (a través de membranas celulares). Clásicamente, las moléculas dirigidas al cerebro, tales como las benzodiazepinas, son hidrófobas para permitir que penetren las membranas celulares. La presente invención es compatible con la búsqueda de grupos químicos que confieran resistencia a proteínas y que alivien el problema común de la unión excesiva a proteínas asociada con moléculas tales como las benzodiazepinas; esto requiere una dosis alta para tener en cuenta el porcentaje de unión a las proteínas del suero. Los procedimientos descritos anteriormente para la identificación de compuestos que se unen a PGP, ayudarán a optimizar moléculas para un tiempo de permanencia mejorado en el cerebro.

Están disponibles varios sistemas de modelos, que usan monocapas de diferentes tipos de células, para evaluar el

transporte activo de sustancias farmacéuticamente activas. Por ejemplo, se pueden usar monocapas de células epiteliales intestinales Caco-2 para evaluar el transporte activo de sustancias entre el intestino y el torrente sanguíneo. Cuando se ponen en una superficie que permite el flujo de material desde el lado apical al basolateral y viceversa, dichas células forman una membrana biológica que se puede usar para estimular la absorción fisiológica y biodisponibilidad. En otro ejemplo, se han establecido células endoteliales capilares de cerebro de ratón (MBEC) para evaluar el transporte activo hacia dentro y fuera del sistema nervioso central. Otro ejemplo de dichas células son las células de carcinoma de colon humano HT29. Además, se pueden establecer monocapas que expresan proteínas transportadoras particulares usando células transfectadas. Por ejemplo, Sasaki et al (2002) *J. Biol. Chem.* 8:6497, usaban una monocapa de células renales caninas Madir-Darby con transfección doble, para estudiar el transporte de aniones orgánicos.

Se pueden usar, por supuesto, alternativas a las monocapas de células para examinar la permeabilidad. Las alternativas típicamente comprenden una estructura biológica capaz de transporte activo e incluyen, pero no se limitan a órganos del tracto digestivo obtenidos de animales de laboratorio y órganos y membranas reconstituidos creados in vitro a partir de células sembradas en una matriz artificial.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general I, en donde el compuesto es un inhibidor de Rho quinasa. La Rho quinasa (ROCK), una serina/treonina quinasa, sirve como una proteína diana para la proteína Rho de unión de GTP pequeña. Sirve como un mediador importante para numerosas funciones celulares, incluyendo adhesiones focales, motilidad, contracción de músculo liso y citocinesis. En el músculo liso, la ROCK tiene una función importante en la sensibilización del Ca^{2+} y el control del tono vascular. Modula el nivel de fosforilación de la cadena ligera de la miosina II, principalmente por la inhibición de la miosina fosfatasa, y contribuye a la sensibilización de Ca^{2+} inducida por agonista en la contracción del músculo liso.

La Rho quinasa se encuentra en dos formas, ROCK1 (ROCK β ; p160-ROCK) y ROCK2 (ROCK α). Puesto que, por ejemplo, una ruta mediada por ROCK tiene una función importante en la contracción del músculo liso vascular, adhesión celular y movilidad celular, ha ganado importancia en la patogénesis de la aterosclerosis. Se ha mostrado que los inhibidores de ROCK suprimen los espasmos arteriales coronarios. Se ha descrito que una inhibición a largo plazo de ROCK bloquea el desarrollo de lesiones ateroscleróticas coronarias.

Las rutas mediadas por ROCK median numerosas funciones celulares diferentes y los inhibidores de ROCK pueden ser útiles en tratamientos de pacientes que los necesitan, que padecen enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión ocular, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, disfunción eréctil del pene, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal, y en neoplasias donde la inhibición de la actividad de la Rho quinasa se ha mostrado que inhibe el crecimiento de células tumorales y la metástasis, angiogénesis, trastornos trombóticos arteriales tales como agregación de plaquetas y agregación de leucocitos, asma, regulación de la presión intraocular y resorción ósea. Dicho tratamiento a menudo se basa en la administración de un agente terapéutico a un paciente, en donde el agente terapéutico tiene una alta especificidad por una ruta o enzima particular que necesita ser regulada en el paciente por el agente terapéutico, tal como un inhibidor de enzima. En un aspecto de la presente invención se proporciona, un compuesto que es un inhibidor de una Rho quinasa (ROCK), preferiblemente el compuesto de la presente invención es un inhibidor de ROCK2.

Los métodos para determinar la inhibición de quinasa son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la actividad de quinasa de una enzima y la capacidad inhibidora de un compuesto de ensayo se pueden determinar midiendo la fosforilación específica por la enzima de un sustrato. Se pueden usar ensayos y kits comerciales. Por ejemplo, la inhibición de quinasa se puede determinar usando un ensayo IMAF[®] (Molecular Devices). Este método de ensayo implica el uso de un sustrato peptídico marcado de forma fluorescente. La fosforilación del péptido marcado por una quinasa de interés promueve la unión del péptido a una nanopartícula basada en metal trivalente por la interacción específica de alta afinidad entre el grupo fosfo y el metal trivalente. La proximidad a la nanopartícula produce un aumento de la polarización de fluorescencia. La inhibición de la quinasa por un inhibidor de quinasa previene la fosforilación del sustrato y así limita la unión del sustrato marcado por fluorescencia a la nanopartícula. Dicho ensayo puede ser compatible con un formato de ensayo de micropocillo, permitiendo la determinación simultánea de la CI_{50} de múltiples compuestos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, incluyendo, pero no limitado a los compuestos descritos antes y los mostrados en las figuras, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular específicamente para administrar en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, p. ej., los dirigidos a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural, como por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o parche de liberación controlada o pulverización aplicada sobre la piel; (4) intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingual; (6) ocular; (7) transdérmica; o (8) nasal.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria significa la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención, que es eficaz para producir el efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico, p. ej., efectos secundarios razonables aplicables a cualquier tratamiento médico.

La frase "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el criterio médico razonable, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, con una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, ayudante de fabricación (p. ej., lubricante, magnesio talco, estearato de calcio o cinc, o ácido esteárico) o material de encapsulación de disolvente, implicado en llevar o transportar el compuesto objeto de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no se perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhidridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas.

Como se ha expuesto antes, algunas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y, por lo tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" en relación con esto, se refiere a sales de adición de ácido inorgánico y orgánico, relativamente no tóxico, de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ en el vehículo de administración o en el procedimiento de fabricación de la forma farmacéutica, o haciendo reaccionar por separado un compuesto de la invención purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico, y aislando la sal así formada durante la posterior purificación. Las sales representativas incluyen sales de hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos, p. ej., de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas, de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar igualmente in situ en el vehículo de administración o el procedimiento de fabricación de la forma farmacéutica, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato o un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas y alcalinotérricas representativas incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (véase, por ejemplo, Berge et al., véase antes).

También pueden estar presentes en la composición agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes de sabor y perfume, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales

como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

- 5 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedante que se va a tratar, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una sola forma farmacéutica en general será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, de cada cien por cien, está cantidad variará en el intervalo de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 99 por ciento de principio activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, p. ej., ácidos biliares, y vehículos polímeros, p. ej., poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, una formulación mencionada antes hace a un compuesto de la presente invención biodisponible por vía oral.
- 20 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo, y opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

- 25 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral, pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga) y/o como lavados bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.
- 30

- En las formas farmacéuticas sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato sódico; (7) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, estearato de cinc, estearato sódico, ácido esteárico, y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada tales como crosповidona o etilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.
- 35
- 40
- 45

- Un comprimido se puede hacer por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina, o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos por moldeo se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente inerte líquido.
- 50

- Los comprimidos, y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden ranurar o preparar con recubrimientos y lacas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, p. ej., liofilización. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de
- 55
- 60

- bacterias, o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usar. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el o los principios activos solo, o preferiblemente en determinadas porciones del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inserción que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos antes.
- Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos,
- Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes de sabor, colorantes, perfumes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilénicos, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de composiciones farmacéuticas de la invención para la administración rectal y vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicoles, una cera para supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal, y por lo tanto se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización, que contienen los vehículos que se sabe en la técnica que son adecuados.
- Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención, incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores que puedan ser necesarios.
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estos sustratos. Los pulverizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos, e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado en el cuerpo de un compuesto de la presente invención. Dichas formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.
- También están contempladas formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, que están dentro del alcance de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacer a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, o agentes de suspensión o espesantes.
- Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceites de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales

como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

5 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos en los compuestos objeto, se puede asegurar mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sórbico, y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede realizar por inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

10 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco dependen entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y forma cristalina.

15 Alternativamente, la absorción retrasada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceite.

Las formas de depósito inyectable se hacen formando matrices de microencapsulación de los compuestos objeto en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular usado, la velocidad de liberación del fármaco se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poliortoésteres y polianhídridos. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

20 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, se pueden dar como tales o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 a 99% (más preferiblemente, de 10 a 30%) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones de la presente invención se pueden dar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se dan en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, pomada, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

30 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" como se usan en la presente memoria, significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, la inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal, e infusión.

35 Las frases "administración sistémica" y "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se usa en la presente memoria, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de otra forma distinta a la directa en el sistema nervioso central, de modo que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, es sometido a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, por administración subcutánea.

40 Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para la terapia, por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la oral, nasal, tal como, por ejemplo, mediante un pulverizador, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, tal como mediante polvos, pomadas o gotas, incluyendo vía bucal y sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

45 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para así obtener una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxicos para el paciente.

El nivel de dosis seleccionado dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención usado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo de compuesto particular que se esté usando, la velocidad y extensión de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular usado, la edad, sexo, peso, afección, salud general e historia médica

previa del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

5 Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el físico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención usados en la composición farmacéutica con niveles inferiores de lo necesario con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logra el efecto deseado.

10 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz en general dependerá de los factores descritos antes. En general, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos de la invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, estará en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como 2, 3, 4, 5, 6 o más subdosis administradas por separado a intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias. Una dosificación preferida es una administración al día.

15 Aunque un compuesto de la presente invención se puede administrar solo, se prefiere de administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para administrar en cualquier forma conveniente para uso en medicina humana o veterinaria, de forma análoga a otros medicamentos.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos presentes, como se ha descrito antes, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en especial para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, como por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o pulverización aplicada sobre la piel, pulmones o membranas mucosas; (4) intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingual o bucal; (6) ocular; (7) transdérmica; o (8) nasal.

El término "tratamiento" está previsto que abarque también la profilaxis, terapia y cura.

30 El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado, cerdo y oveja; y aves y mascotas en general.

35 El compuesto de la invención se puede administrar como tal o mezclado con vehículos farmacéuticamente aceptables y también se puede administrar junto con agentes antimicrobianos tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. Por lo tanto, la terapia conjunta incluye la administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo en una forma en que los efectos terapéuticos del primero administrado no hayan desaparecido enteramente cuando se administra el siguiente.

La adición del compuesto activo de la invención a alimentos para animales se lleva a cabo preferiblemente preparando una premezcla de alimento adecuada que contiene el compuesto activo en una cantidad eficaz e incorporando la premezcla en la ración completa.

40 Alternativamente, se puede mezclar en el alimento un concentrado intermedio o complemento alimenticio que contiene el ingrediente activo. La forma en que dichas premezclas de alimentos y raciones completas se pueden preparar y administrar, se describen en libros de referencia (tales como "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman y CO., San Francisco, U.S.A., 1969, o "Livestock Feeds y Feeding" O y B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

45 Recientemente, la industria farmacéutica ha introducido la tecnología de la microemulsión para mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles de agua). Los ejemplos incluyen trimetrina (Dordunoo, S. K., et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(12), 1685-1713, 1991) y REV 5901 (Sheen, P. C., et al., *J Pharm Sci* 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una biodisponibilidad potenciada dirigiendo con preferencia la absorción al sistema linfático en lugar de al sistema circulatorio, sobrepasando de esta forma el hígado, y evitando la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

50 En un aspecto de la invención, las formulaciones contienen micelas formadas a partir de un compuesto de la presente invención y al menos un vehículo anfifílico, en las que las micelas tienen un diámetro medio menor de aproximadamente 100 nm. Realizaciones más preferidas proporcionan micelas que tienen un diámetro medio menor de aproximadamente 50 nm, y realizaciones incluso más preferidas proporcionan micelas que tienen un diámetro medio menor de aproximadamente 30 nm, o incluso menor de aproximadamente 20 nm.

Aunque están contemplados todos los vehículos anfílicos adecuados, los vehículos actualmente preferidos son en general los que tienen el estado de generalmente reconocidos como seguros (GRAS), y que pueden tanto solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior cuando la solución se pone en contacto con una fase de agua compleja (como se encuentra en el tracto gastrointestinal humano). Normalmente, los ingredientes anfílicos que cumplen estos requisitos tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo a lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Son ejemplos glicéridos grasos polietileno-glicolizados y polietilenglicoles.

Los vehículos anfílicos particularmente preferidos son glicéridos de ácidos grasos polietileno-glicolizados saturados y monoinsaturados, tales como los obtenidos de diferentes aceites vegetales total o parcialmente hidrogenados. Dichos aceites pueden consistir ventajosamente en tri, di y monoglicéridos de ácidos grasos y di y monoésteres de polietilenglicol de los correspondientes ácidos grasos, con una composición de ácidos grasos particularmente preferida que incluye ácido cáprico 4-10, ácido cáprico 3-9, ácido láurico 40-50, ácido mirístico 14-24, ácido palmítico 4-14 y ácido esteárico 5-15%. Otra clase útil de vehículos anfílicos incluye sorbitán y/o sorbitol parcialmente esterificado, con ácidos grasos saturados o monoinsaturados (series SPAN) o los correspondientes análogos etoxilados (serie TWEEN).

Están particularmente contemplados los vehículos anfílicos disponibles en el comercio, incluyendo Gelucire-series, Labrafilo, Labrasol, o Lauroglycol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), monooleato de PEG, dioleato de PEG, monolaurato y dilaurato de PEG, Lecititina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por una serie de empresas en EE.UU. y en todo el mundo).

Los polímeros hidrófilos adecuados para usar en la presente invención son los que son fácilmente solubles en agua, se pueden unir de forma covalente a un lípido que forma vesículas, y que son tolerados in vivo sin efectos tóxicos (es decir, son biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), poliláctico (denominado también polilactida), poli(ácido glicólico) (denominado también poliglicólido), un copolímero de poli(ácido láctico)-poli(ácido glicólico), y poli(alcohol vinílico). Los polímeros preferidos son los que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 daltons hasta aproximadamente 5.000 o 10.000 daltons, y más preferiblemente de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000 daltons, y más preferiblemente que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 daltons (PEG(750)). Los polímeros usados en la presente invención tienen un peso molecular significativamente menor, aproximadamente 100 daltons, comparado con el PM grande de 5000 daltons o mayor que se usa en técnicas de pegilación convencionales. Los polímeros también se pueden definir por el número de monómeros en los mismos; una realización preferida de la presente invención usa polímeros de al menos aproximadamente tres monómeros, tales como polímeros PEG que consisten en tres monómeros (aproximadamente 150 daltons).

Otros polímeros hidrófilos que pueden ser adecuados para usar en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolona, polietiloxazolona, polihidroxipropilmetacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida, y celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

En algunas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, poli(ácidos hialurónicos), policianoacrilatos, y mezclas o copolímeros de los mismos.

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material de encapsulación, la concentración del fármaco encapsulado, y la presencia de modificadores de la liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para que dependa del pH, por ejemplo, usando un recubrimiento sensible al pH que libera solo a un pH bajo, como en el estómago, o un pH mayor, como en el intestino. Se puede usar un recubrimiento entérico para prevenir que se produzca la liberación hasta después de pasar por el estómago. Se pueden usar múltiples recubrimientos o mezclas de cianamida encapsulada en diferentes materiales, para obtener una liberación inicial en el estómago, seguido de la liberación más tarde en el intestino. La liberación también se puede manipular por inclusión de sales o agentes formadores de poros, que pueden aumentar la absorción de agua o liberación del fármaco por difusión de la cápsula. También se pueden usar excipientes que modifican la solubilidad del fármaco, para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que potencian la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden añadir al fármaco, añadir como una fase separada (es decir, como partículas), o se pueden codisolver en la fase de polímero dependiendo del compuesto. En todos los casos la cantidad debe estar entre 0,1 y 30 por ciento (p/p del polímero). Los tipos de potenciadores de la degradación incluyen sales inorgánicas tales como sulfato amónico y cloruro amónico, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico, bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de cinc e hidróxido de cinc, y bases orgánicas tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina, y tensioactivos tales como Tween.RTM y Pluronic.RTM. Los agentes formadores de poros que añaden microestructura a las matrices (es decir, compuestos

solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares) se añaden como partículas. El intervalo debe ser entre 1 y 30 por ciento (p/p de polímero).

- 5 La absorción también se puede manipular alterando el tiempo de permanencia de las partículas en el intestino. Esto se puede lograr, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como material de encapsulación un polímero adhesivo de mucosa. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosán, celulosas y en especial poliacrilatos (como se usa en la presente memoria, los poliacrilatos se refieren a polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados, tales como cianoacrilatos y metacrilatos).

Ejemplos

- 10 Habiéndose descrito ahora en general la invención, se entenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que están incluidos simplemente con fines de ilustración de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

Las abreviaturas usadas en los siguientes ejemplos y preparaciones incluyen:

- Ac₂O Anhídrido acético
- 15 AcOH Ácido acético
- Bn Bencilo
- Celite® Tierra de diatomeas
- 1,2-DCE 1,2-Dicloroetano
- d Doblete
- 20 dd Doble doblete
- DIEA Di-isopropiletamina
- DMAP 4-Dimetilaminopiridina
- DME 1,2-Dimetoxietano
- DMF Dimetilformamida
- 25 DMSO Dimetilsulfóxido
- EDC Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- EtOAc Acetato de etilo
- EtOH Alcohol etílico o etanol
- Et₂O Éter etílico
- 30 Et₃N Trietilamina
- g gramos
- HOBt 1-Hidroxibenzotriazol
- HPLC Cromatografía líquida de alta presión
- h hora(s)
- 35 m Multiplete
- min Minutos
- MeOH Alcohol metílico o Metanol
- min Minuto(s)
- mmol milimoles
- 40 mmoles milimoles

- MS Espectrometría de masas
 RMN Resonancia magnética nuclear
 o/n durante la noche
ⁱPrOH Isopropanol
- 5 PPAA Anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico
 PyBOP[®] Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
 q cuartete
 T.A. (o t.a.) temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C)
 s Singlete
- 10 sat. Saturado
 t Triplete
- TBAF Fluoruro de tetrabutilamonio
 TFA Ácido trifluoroacético
 THF Tetrahidrofurano
- 15 v/v volumen/volumen
 p/v peso/volumen

La espectrometría de masas se llevó a cabo en: SynPep Co., 6905 Sierra Ct. Dublin, CA 94568, o se registró en un LC-MS: Waters 2695 Separations Module con un detector de MS de cuadrupolo sencillo Waters ZQ 2000. Salvo que se indique otra cosa, todas las espectrometrías de masas se realizaron en modo ESI.

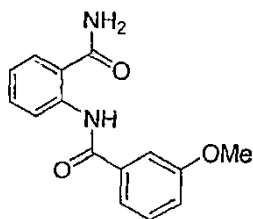
- 20 Los espectros de RMN ¹H se registraron en una máquina Varian de 400 MHz usando el programa Mercury.

La HPLC analítica se llevó a cabo en una máquina Agilent 1100 Series usando una columna YMC ProC18 (4,6x50 mm, tamaño de partículas 5 µm). Salvo que se indique otra cosa, el método usado era 5-95-10 que se refiere a un gradiente de 5% de tampón A aumentado a 95% a lo largo de 10 min con tampón B. El tampón A es TFA/H₂O al 0,1% y el tampón B es TFA/MeCN al 0,0085%.

- 25 La HPLC preparativa se llevó a cabo en una máquina Waters Delta (600 y 515 Pumps) usando una columna YMC-Pack ProC18 (150 x 20 mm D.I.) usando una combinación de tampón A (TFA/H₂O al 0,1%) y tampón B (TFA/MeCN al 0,0085%) como la fase móvil.

- 30 En la medida en que la síntesis de los siguientes ejemplos de los compuestos de la presente invención no se describe explícitamente en dicho ejemplo, la síntesis es como se describe en la presente memoria en términos generales y se pueden seleccionar los materiales de partida adecuados para sintetizar el compuesto del ejemplo. (Los ejemplos 1-12, 52, 57, 90, 93-99, 105-110, 127-133, 143-155, 179-186, 191, 192 y 201 son ejemplos de referencia que no forman parte de la presente invención)

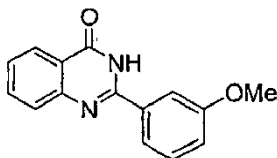
Ejemplo 1



- 35 A una solución de antranilamida (7,0 g, 51,41 mmol) en CHCl₃ (260 ml) se añadió piridina (8,13 g, 102,8 mmol, 8,28 ml) seguido de la adición lenta de cloruro de m-anisóilo (9,20 g, 53,94 mmol, 7,35 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró a vacío y posteriormente se secó con alto vacío durante 4 h para dar el producto. (13,89 g, mmol, 100%)

Ejemplo 2

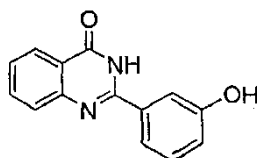
2-(3-Metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona



5 Se añadió una solución de NaOH 2 N (250 ml) a la amida del ejemplo 1 (13,89 g, 51,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se ajustó a pH = 7 con HCl 1 N. El sólido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua, éter y se secó con alto vacío durante la noche. El producto bruto también se destiló azeotrópicamente con MeOH (1X) y tolueno (2 X) y se secó con alto vacío durante varias horas para dar la 2-(3-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona. (15,5 g, mmol,%)

Ejemplo 3

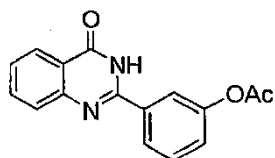
10 2-(3-Hidroxifenil)quinazolin-4(3H)-ona



15 A la 2-(3-metoxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (11,6 g, 45,98 mmol) se añadió CH₂Cl₂ (120 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C. Después se añadió gota a gota una solución de BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (60 ml, 60,0 mmol) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con cuidado con MeOH (20 ml). Se retiró el baño de hielo y el sistema se dejó agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h. El pH se ajustó a 7 con solución de NaHCO₃ al 10% en p/p. El sólido se filtró, se lavó con éter, se secó y después se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 X) y se secó con alto vacío durante la noche para dar 2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4(3H)-ona. (11,0 g, mmol, 100%).

Ejemplo 4

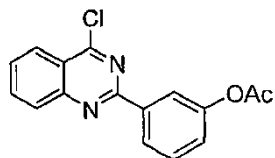
20 Acetato de 3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenilo



25 A la 2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4(3H)-ona (11,0g, 45,98 mmol) se añadió piridina (16,06 ml, 15,71 g, 0,199 mmol) seguido de la adición de anhídrido acético (145 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo-agua (800 ml) y se agitó durante 2 h. Después el sólido se filtró y se lavó con agua, etanol, éter y finalmente hexano y se secó durante varias horas con alto vacío para dar el acetato de 3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenilo. (8,4 g, mmol, 65%).

Ejemplo 5

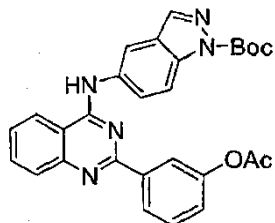
Acetato de 3-(4-cloroquinazolin-2-il)fenilo



30 Al acetato de 3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenilo se añadió cloruro de tionilo (100 ml) y DMF (2 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El matraz se dejó enfriar a t.a. y después se concentró a vacío. El producto bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 X 50 ml), se recogió en CH₂Cl₂ (300 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 X 50 ml), agua (1 X 50 ml) y salmuera (1 X 50 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar el acetato de 3-(4-cloroquinazolin-2-il)fenilo. (9,77 g, mmol, 100%).

35 Ejemplo 6

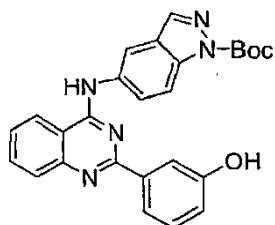
5-(2-(3-Acetoxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



5 El acetato de 3-(4-cloroquinazolin-2-il)fenilo (9,77 g, 29,97 mmol) se disolvió en isopropanol (290 ml) y se añadió 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,99 g, 29,97 mmol). La solución se calentó a 95°C y se agitó durante 0,25 h. Se desarrolló una formación gelatinosa que se rompió manualmente y se produjo la disolución gradual seguido de formación de un precipitado amarillo. La reacción se agitó durante 0,25 h adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido filtrado se lavó con éter y después se secó con alto vacío durante la noche para dar el 5-(2-(3-acetoxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. (14,58 g, mmol, 98%)

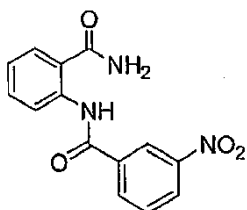
Ejemplo 7

10 5-(2-(3-Hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 A una solución de 5-(2-(3-acetoxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,85 g, 11,8 mmol) en MeOH anhidro (400 ml) se añadió solución de NH₄OH al 28% (p/v) (6,50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El producto bruto se filtró y se lavó con éter seguido de hexano y se secó con alto vacío durante la noche para dar el 5-(2-(3-hidroxifenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. (4,85 g, mmol, 91%).

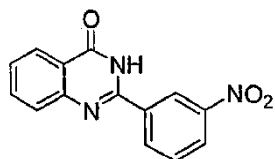
Ejemplo 8



20 A una suspensión de antranilamida (24,0 g, 176,28 mmol) y cloruro de 3-nitrobenzoilo (34,5 g, 186,3 mmol) y CHCl₃ (700 ml) se añadió gota a gota piridina (30 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se secó con alto vacío para dar el producto. (73 g, mmol, %)

Ejemplo 9

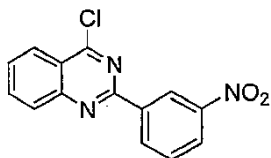
2-(3-Nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



- 5 Una suspensión de la amida del ejemplo 8 (calculado 176,3 mmol) se recogió en NaOH 2 N (800 ml) y se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el pH se ajustó a 7 con HCl 3 N. La suspensión se agitó a t.a. durante 2 h, se filtró, y el sólido filtrado se lavó con agua y se secó con alto vacío para dar la 2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona. (45 g, mmol, 96% a partir de la antranilamida).

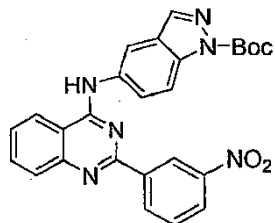
Ejemplo 10

4-Cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolina



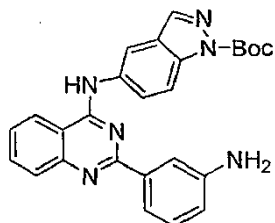
- 10 A una suspensión de 2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (5,7 g, 21,32 mmol) en cloruro de tionilo (70 ml) se añadió DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 h. La reacción después se concentró a vacío y el residuo se suspendió en una mezcla de CH₂Cl₂ (400 ml) y CHCl₃ (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se secó con alto vacío para dar la 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolina en forma de un sólido blanquecino. (6,0 g, mmol, 97%).
- 15

Ejemplo 11

5-(2-(3-Nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

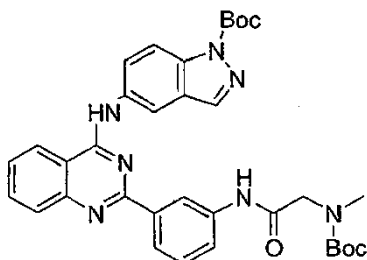
- 20 Una suspensión de 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolina (6,3 g, 21,9 mmol), 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,10 g, 21,9 mmol) en isopropanol (300 ml) se calentó a 95°C durante 1,5 h. La suspensión se filtró y el sólido filtrado se lavó con isopropanol. El producto se secó con alto vacío durante varias horas para dar el producto deseado 5-(2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. (8,3 g, mmol, 79%).

Ejemplo 12



- 25 Una suspensión del producto 5-(2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,0 g, 18,65 mmol) en una mezcla de DME / MeOH (300 ml / 100 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/C al 10% (1,25 g) a t.a. usando un balón lleno de hidrógeno gaseoso. La reacción se agitó durante 16 h y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™. La almohadilla de Celite™ se lavó con una mezcla 1:1 de MeOH / CH₂Cl₂ (200 ml). El filtrado después se concentró a vacío y se secó con alto vacío durante la noche para dar el 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. (8,8 g, mmol, %).
- 30

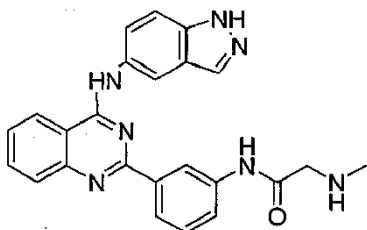
Ejemplo 13

5-(2-(3-(2-(*tert*-Butoxicarbonil)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una suspensión de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)acético (21 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (38 μ l, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (0,5 ml) se agitó a t.a. durante 10 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y CH_2Cl_2 anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se activó y se añadieron otros 0,5 equivalentes del ácido como se ha descrito antes y se agitó durante 1 h. Se activó y se añadieron otros 0,3 equivalentes del ácido como se ha descrito antes. Se agitó durante una hora adicional y se diluyó con CH_2Cl_2 . Se extrajo con H_2O (3x) y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (EtOAc:Hexanos 1:1) para dar el producto deseado 5-(2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonil)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (123 mg, 0,20 mmol, 90%).

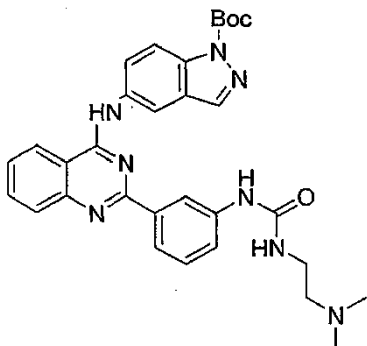
Ejemplo 14

15 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-(metilamino)acetamida



Al 5-(2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonil)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (123 mg, 0,20 mmol) se añadió una solución de TFA: CH_2Cl_2 1:1 (4 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter etílico para dar el cloruro de 2-metoxiacetilo N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. (95 mg, 0,22 mmol, 100%)

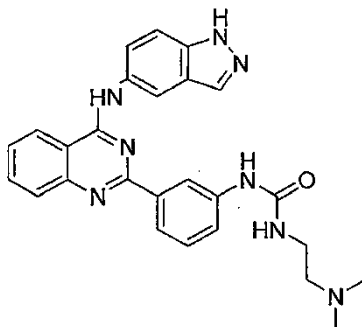
Ejemplo 15

5-(2-(3-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) se añadió Et_3N (45 mg, 0,44 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (47 mg, 0,23 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió N,N-dimetiletano-1,2-diamina (36 μ l, 0,33 mmol) y se agitó durante 16 h. Se concentró a vacío para dar el 5-(2-(3-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto.

Ejemplo 16

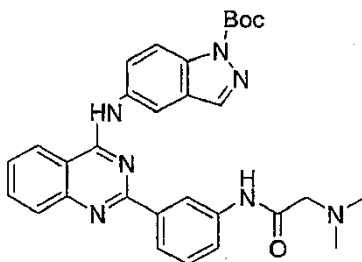
1-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea



- 5 Se añadió al 5-(2-(3-(2-metoxiacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter etílico para dar un sólido amarillo. El producto se purificó usando HPLC preparativa (método 15-50_90 min) para dar la 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea. (20 mg, 0,042 mmol)

Ejemplo 17

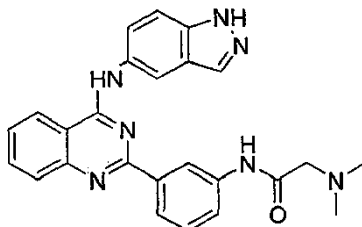
- 10 5-(2-(3-(2-(Dimetilamino)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Una suspensión de ácido 2-(dimetilamino)acético (57 mg, 0,55 mmol), PyBOP® (286 mg, 0,55 mmol), DIEA (240 µl, 1,38 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,10 mmol) y CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se activaron otros 1,5 equivalentes del ácido como se ha descrito antes y se agitó durante 16 h. Se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para dar el producto deseado 5-(2-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. (570 mg, 1,06 mmol, 96%).

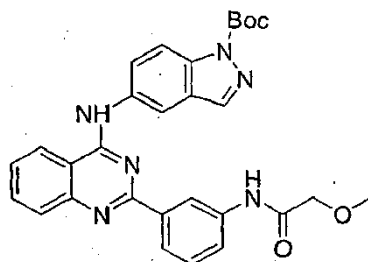
20 Ejemplo 18

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida



- 25 Al 5-(2-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg, 1,04 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (6 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter etílico y gotas de CH₂Cl₂ para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida del cloruro de 2-metoxiacetilo. (325 mg, 0,74 mmol, 71%)

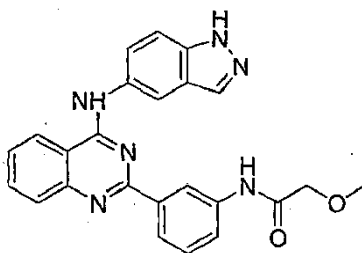
Ejemplo 19

5-(2-(3-(2-Metoxiacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 22,0 mmol), cloruro de 4-metoxiacetilo (40 μ l, 0,44 mmol), Et₃N (61 μ l, 0,44 mmol), en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a t.a. durante 30 minutos. La reacción después se concentró a vacío y el residuo se trituró con MeOH y gotas de CH₂Cl₂. El sólido se filtró con alto vacío para dar el 5-(2-(3-(2-metoxiacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. (98 mg, 85%)

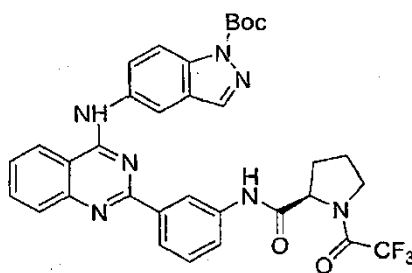
Ejemplo 20

10 N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida



15 Al 5-(2-(3-(2-metoxiacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (95 mg, 0,18 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter etílico para dar un sólido amarillo. El producto se purificó usando HPLC preparativa (método 25-50_70 min) para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida del cloruro de 2-metoxiacetilo. (45 mg, 59%)

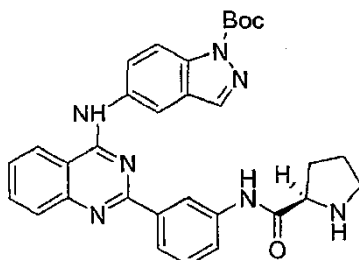
Ejemplo 21

5-(2-(3-((R)-1-(2,2,2-Trifluoroacetil)pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 A una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,044 mmol) y cloruro de 1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-2-carbonilo (880 μ l, 0,088 mmol, solución 0,1 M en CH₂Cl₂) se añadió Et₃N (12 μ l, 0,088 mmol), cantidad catalítica de DMAP, y CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h después de lo cual se añadieron 2 equivalentes de cada uno del cloruro de 1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-2-carbonilo y Et₃N. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (CH₂Cl₂:MeOH 10:1). Se aisló el producto 5-(2-(3-((R)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. (130 mg, 46%)

Ejemplo 22

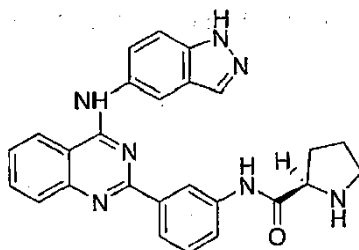
5- $(2-(3-((R)$ -Pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una suspensión de 5- $(2-(3-((R)$ -1-(2,2,2-trifluoroacetil)-pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,15 mmol) en MeOH (5,7 ml) y H₂O (345 ml) se añadió K₂CO₃ (108 mg, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió a t.a. y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La capa acuosa se hizo básica con NaOH 1 N, se extrajo con CHCl₃ (3x), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Las dos capas orgánicas se combinaron para dar el 5- $(2-(3-((R)$ -pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (65 mg, 79%).

Ejemplo 23

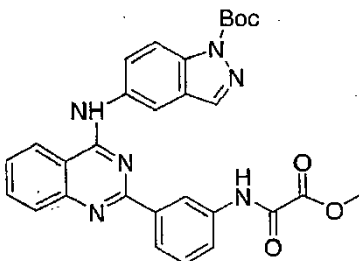
(2R)-N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)-fenil)pirrolidina-2-carboxamida



15 Al 5- $(2-(3-((R)$ -pirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (65 mg, 0,12 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter etílico para dar un sólido amarillo. El producto se purificó usando HPLC preparativa (método 25-50_70 min) para dar la (2R)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida. (64 mg, 100%).

Ejemplo 24

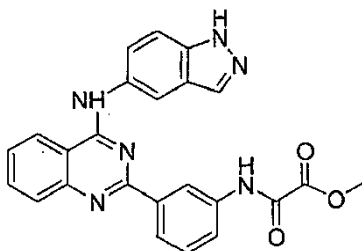
20 5- $(2-(3-(2$ -Metoxi-2-oxoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 A una suspensión de 5- $(2-(3$ -aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,19 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (35 μ l, 0,38 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió Et₃N (53 μ l, 0,38 mmol), y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (CH₂Cl₂:MeOH 10:1). Se aisló el producto 5- $(2-(3-(2$ -metoxi-2-oxoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (18 mg, 18%)

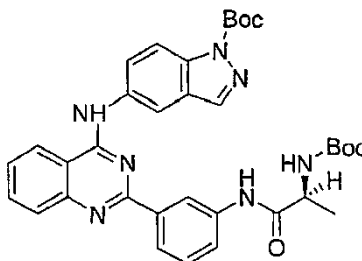
Ejemplo 25

2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato de metilo



5 Al 5-(2-(3-(2-metoxi-2-oxoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (18 mg, 0,033 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter etílico para dar un sólido amarillo para dar 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato de metilo. (15 mg, 100%).

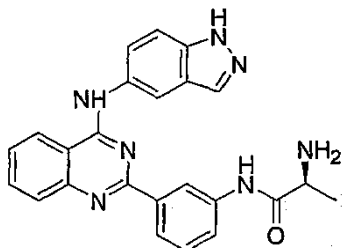
Ejemplo 26

5-(2-(3-((S)-2-(*tert*-Butoxicarbonil)propanamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 Una suspensión de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanoico (21 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (49 µl, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se activaron otros 0,5 equivalentes del ácido como se ha descrito antes y se añadió una vez más a la mezcla de reacción. Se agitó durante 16 h, se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto deseado 5-(2-(3-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (95 mg, 69%).

Ejemplo 27

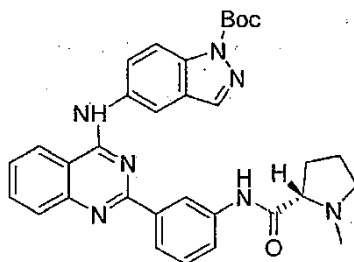
20 (2S)-N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-aminopropanamida



25 Al 5-(2-(3-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,15 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la (2S)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-aminopropanamida. (29 mg, 43%)

Ejemplo 28

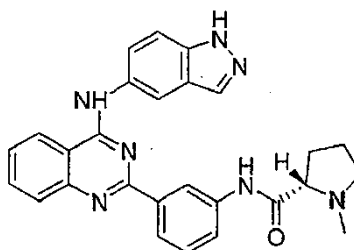
5-(2-(3-((S)-1-Metilpirrolidina-2-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- Una suspensión de ácido (S)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico monohidrato (14 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (49 µl, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se activaron otros 0,5 equivalentes del ácido como se ha descrito antes y se añadió una vez más a la mezcla de reacción. Se agitó durante 16 h, se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto deseado como aceite, el 5-(2-(3-((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Ejemplo 29

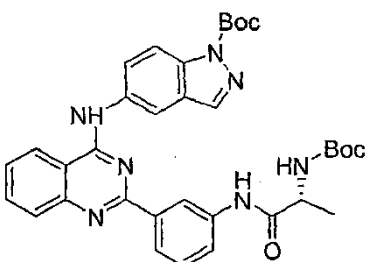
(2S)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida



- Al 5-(2-(3-((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (22 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la (2S)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida. (25 mg, 25%)

Ejemplo 30

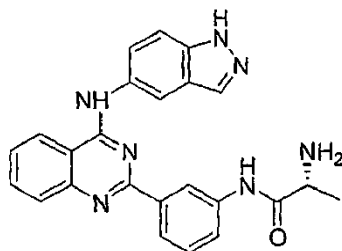
- 5-(2-(3-((R)-2-(*tert*-Butoxicarbonil)propanamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- Una suspensión de ácido (R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanoico (21 mg, 0,11 mmol), PyBOP® (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (49 µl, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se activaron otros 0,5 equivalentes del ácido como se ha descrito antes y se añadió una vez más a la mezcla de reacción. Se agitó durante 16 h, se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto deseado 5-(2-(3-((R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (95 mg, 69%).

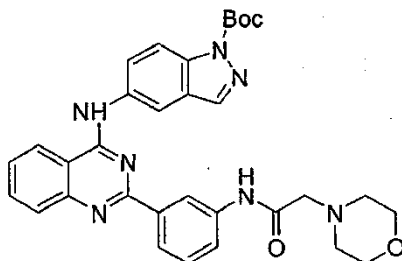
Ejemplo 31

(2R)-N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-aminopropanamida



- 5 Al 5-(2-(3-((R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,16 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la (2R)-N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-aminopropanamida. (24 mg, 38%)

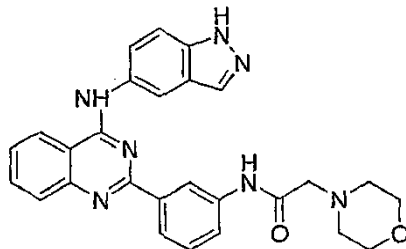
Ejemplo 32

5-(2-(3-(2-Morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 10 Una suspensión de ácido 2-morfolinoacético (16 mg, 0,11 mmol), PyBOP[®] (57 mg, 0,11 mmol), DIEA (96 µl, 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se activaron otros 0,5 equivalentes del ácido
- 15 como se ha descrito antes y se añadió una vez más a la mezcla de reacción y se agitó durante 1,5 h. Se añadieron dos veces más 0,5 equivalentes de ácido activado mientras se agitaba 1,5 h entre cada adición. Se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto deseado como aceite, el 5-(2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

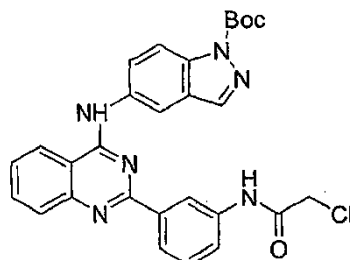
20 Ejemplo 33

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida



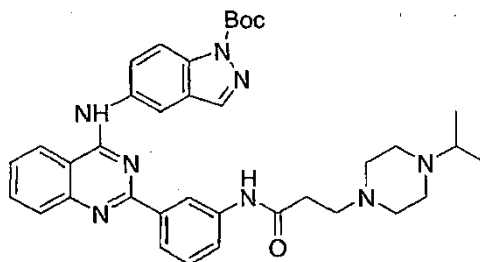
- 25 Al 5-(2-(3-((R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,16 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida. (24 mg, 38%)

Ejemplo 34

5-(2-(3-(2-Cloroacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,21 mmol) en EtOAc:THF:sol. sat. de NaHCO₃ (110 ml: 30 ml: 50 ml) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (1 ml, 12,6 mmol) y se agitó a t.a. durante 2,5 h. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se añadió otra adición de cloruro de 2-cloroacetilo (0,5 ml) y se continuó agitando durante 2 h. Se concentró a vacío para eliminar los productos volátiles y el residuo se lavó con ácido cítrico al 5% (2 x 50 ml), agua (2 x 100 ml), y solución saturada de NaCl (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto deseado 5-(2-(3-(2-cloroacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (1,02 g, 87%)

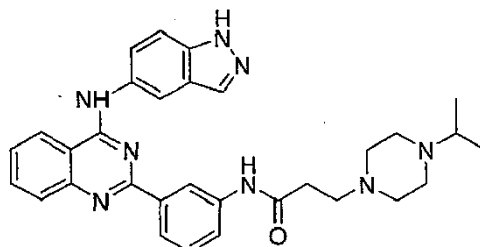
Ejemplo 35

5-(2-(3-(3-(4-Isopropilpiperazin-1-il)propanamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Una suspensión de 5-(2-(3-(2-cloroacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (112 mg, 0,223 mmol), 1-isopropilpiperazina (52 mg, 0,406 mmol), DIEA (51 mg, 0,402 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 75°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el residuo se vertió en hielo-agua. El sólido blanco resultante se filtró y se secó durante varias horas con alto vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa usando CH₂Cl₂:MeOH, (9:1) como fase móvil para dar el 5-(2-(3-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (60 mg, 0,094 mmol, 42%)

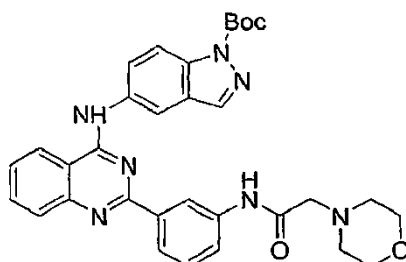
20 Ejemplo 36

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanamida



25 Al 5-(2-(3-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,094 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (4 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanamida. (61 mg, 0,11 mmol, 100%).

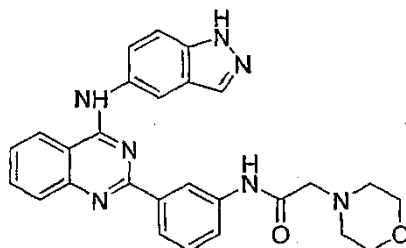
Ejemplo 37

5-(2-(3-(2-Morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una suspensión de 5-(2-(3-(2-cloroacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 1,89 mmol) en DMF:THF (3 ml:4 ml) se añadió morfolina (1,8 ml, 20,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para separar los productos volátiles. El residuo se vertió en hielo-agua y el sólido blanco resultante se filtró y se secó durante varias horas con alto vacío. El producto bruto se recristalizó usando EtOH absoluto para dar el 5-(2-(3-(2-morfolinoacetamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (830 mg, 75%)

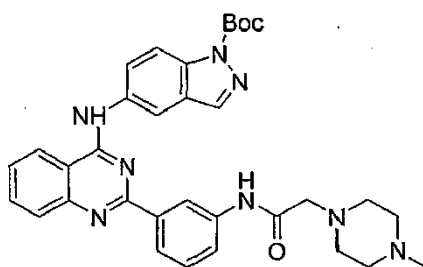
10 Ejemplo 38

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida



15 Al 5-(2-(3-((R)-2-(*tert*-butoxicarbonil)propanamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (805 mg, 1,39 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (10 ml) y se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió una porción adicional de TFA (1,5 ml) y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (200 ml) y el sólido se filtró y se secó durante varias horas con alto vacío para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida. (917 mg, 100%)

Ejemplo 39

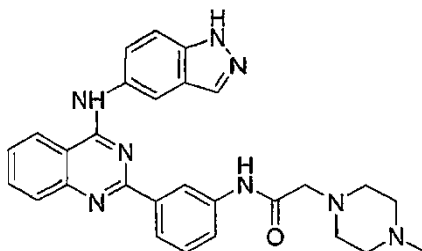
5-(2-(3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Una suspensión de ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético (34 mg, 0,22 mmol), PyBOP® (11 mg, 0,22 mmol), DIEA (300 µl, 1,72 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se activó otro 1 equivalente del ácido como se ha descrito antes y se añadió una vez más a la mezcla de reacción. Se agitó durante 16 h, se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto deseado 5-(2-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

25

Ejemplo 40

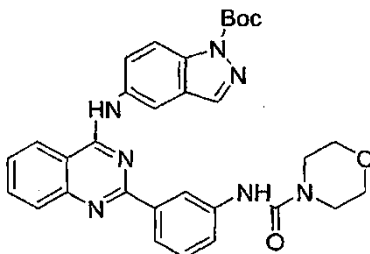
N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida



5 Al 5-(2-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (22 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida. (33 mg, 33%)

Ejemplo 41

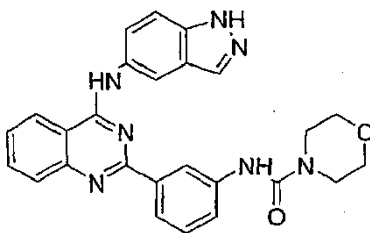
5-(2-(3-(Morfolina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 A una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) y cloruro de morfolina-4-carbonilo (51 µl, 0,44 mmol,) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió Et₃N (61 µl, 0,44 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h después de lo cual se añadieron 2 equivalentes de cada uno de cloruro de morfolina-4-carbonil y Et₃N. Después de 2 h de agitación se añadieron otros 2 equivalentes tanto del cloruro como de la Et₃N y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (CH₂Cl₂:MeOH 12:1). Se aisló el producto 5-(2-(3-(morfolina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. (80 mg, 65%)

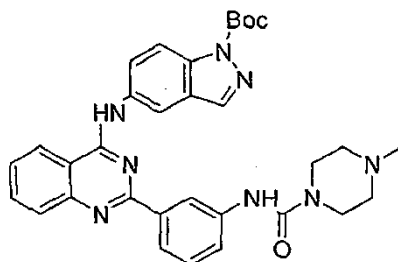
Ejemplo 42

20 N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)morfolina-4-carboxamida



25 Al 5-(2-(3-(morfolina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 mg, 0,044 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto se trituró con éter etílico para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)morfolina-4-carboxamida. (24 mg, 100%)

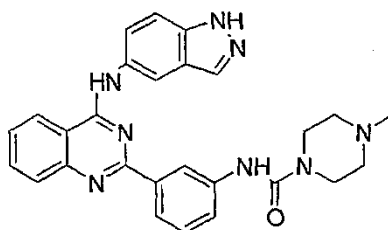
Ejemplo 43

5-(2-(3-(1-Metilpiperazina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) e hidrocloreto del cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo (88 mg, 0,44 mmol,) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió Et₃N (92 µl, 0,66 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h después de lo cual se añadieron 2 equivalentes de cada uno del hidrocloreto del cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo y 3 equivalentes de Et₃N. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 hours. La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (CH₂Cl₂:MeOH 8:1). Se aisló el producto 5-(2-(3-(1-metilpiperazina-4-carboxamido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (160 mg, 100%)

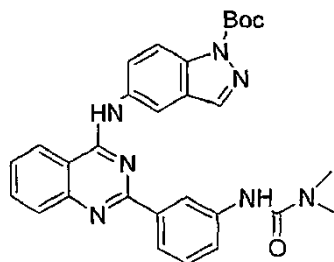
Ejemplo 44

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida



15 Al 5-(2-(3-(1-metilpiperazina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (165 mg, 0,22 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (6 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró con vacío y se dejó con alto vacío durante varias horas. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 25-50_70 min) para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida. (88 mg, 69%)

20 Ejemplo 45

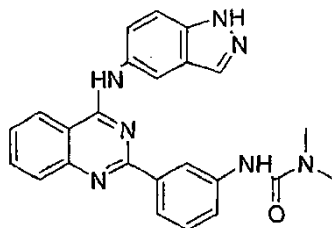
5-(2-(3-(3,3-Dimetilureido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 A una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,17 mmol) y cloruro del ácido dimetilcarbámico (30 µl, 0,33 mmol,) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió Et₃N (46 µl, 0,33 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h después de lo cual se añadieron 2 equivalentes de cada uno del cloruro del ácido dimetilcarbámico y Et₃N. Después de 2 h de agitación, se añadieron otros 2 equivalentes tanto del cloruro como de la y Et₃N. Tras la adición de la tercera adición del cloruro y la Et₃N la temperatura se elevó a 45°C. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h. Se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (CH₂Cl₂:MeOH 10:1). Se aisló el producto 5-(2-(3-(3,3-dimetilureido)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (62 mg, 70%)

30

Ejemplo 46

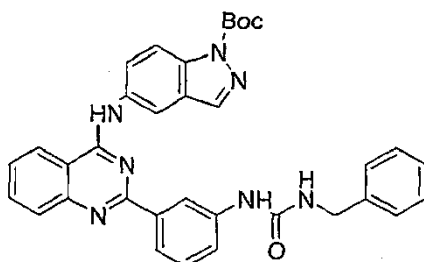
3-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1,1-dimetilurea



- 5 Al 5-(2-(3-(3,3-dimetilureido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,10 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (3 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se dejó con alto vacío durante varias horas. El producto bruto se trituró con éter etílico y el sólido amarillo se purificó por HPLC preparativa (método 25-50_70 min) para dar la 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1,1-dimetilurea. (36 mg, 86%)

Ejemplo 47

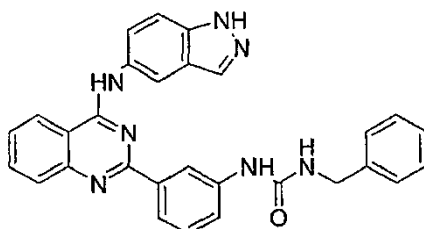
- 10 5-(2-(3-(3-Bencilureido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 A una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,33 mmol) y 1-(isocianatometil)benceno (162 µl, 1,32 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió Et₃N (1,38 ml, 9,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h y se concentró a vacío. El residuo se trituró usando MeOH y unas gotas de CH₂Cl₂ para dar el 5-(2-(3-(3-bencilureido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (100 mg, 52%)

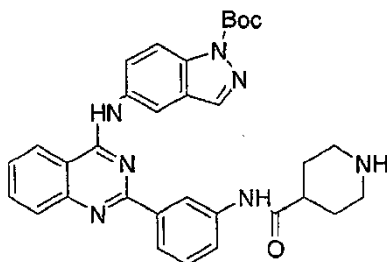
Ejemplo 48

1-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-bencilurea



- 20 Al 5-(2-(3-(3-bencilureido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,051 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se dejó con alto vacío durante varias horas. El producto bruto se trituró con éter etílico para dar la 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-bencilurea. (25 mg, 100%)

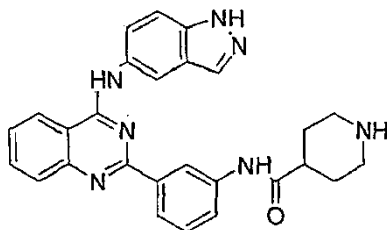
Ejemplo 49

5-(2-(3-(Piperidina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 Una suspensión de 5-(2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (126 mg, 0,278 mmol), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (79 mg, 0,347 mmol), PyBOP® (212 mg, 0,455 mmol) y DIEA (250 μ l, 1,43 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con más CH_2Cl_2 (50 ml) y se extrajo con H_2O (3x). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado 5-(2-(3-(piperidina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

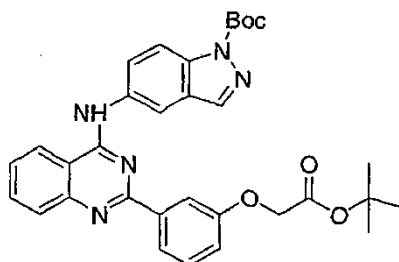
10 Ejemplo 50

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida



15 Al 5-(2-(3-(piperidina-4-carboxamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (mg, mmol) se añadió una solución de TFA: CH_2Cl_2 1:1 (4 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se dejó con alto vacío durante varias horas. El producto bruto se trituró con éter etílico para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida. (97 mg, 0,21 mmol, 75% en dos etapas)

Ejemplo 51

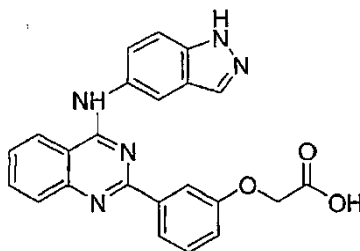
5-(2-(3-(2-*tert*-Butoxi-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Una mezcla de 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,800 g, 1,76 mmol), 2-bromoacetato de *tert*-butilo (130 μ l, 0,88 mmol) y K_2CO_3 (0,972 g, 7,04 mmol) en DMF (35 ml) se calentó a 80°C durante 2 h. Después de lo cual se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo adicional (130 μ l, 0,88 mmol), se continuó calentando a 80°C durante 1,5 h más. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se concentró a vacío. Se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con agua (3x). Se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el 5-(2-(3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,950g, 1,68 mmol, 95%).

25

Ejemplo 52

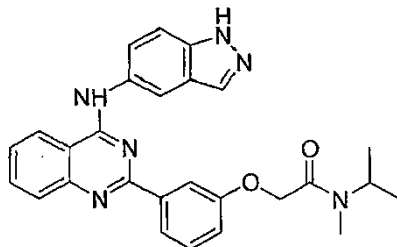
Ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético



5 Una solución de 5-(2-(3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo se agitó en CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (2 ml) durante 1h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con éter etílico. El producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar para dar el ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético. (0,43 mg, 0,10 mmol)

Ejemplo 53

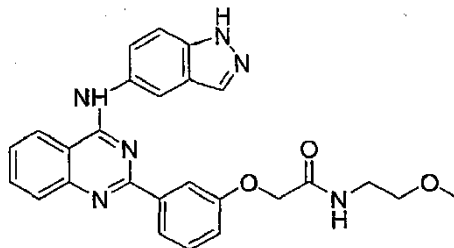
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropil-N-metilacetamida



10 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (120 mg, 0,29 mmol), PyBOP® (150 mg, 0,29 mmol), DIEA (152 µl, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió N-metilpropan-2-amina (30 µl, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (método 5-25-50_80 min) y se lavó más con éter etílico y unas gotas de CH₂Cl₂ para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropil-N-metilacetamida. (12 mg, 0,025 mmol, 9%)

Ejemplo 54

2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-metoxietil)acetamida

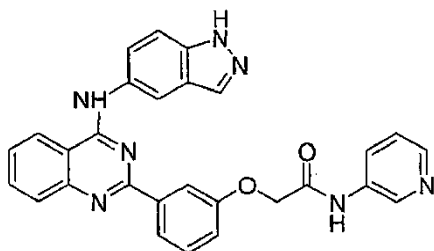


20 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (100 mg, 0,24 mmol), PyBOP® (125 mg, 0,24 mmol), DIEA (125 µl, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂:DMF (4 ml : 0,5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 2-metoxietanamina (21 µl, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Se concentró a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (método 10-35_90 min) y se lavó más con éter etílico y unas gotas de CH₂Cl₂ para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-metoxietil)acetamida. (25 mg, 0,053 mmol, 22%)

25

Ejemplo 55

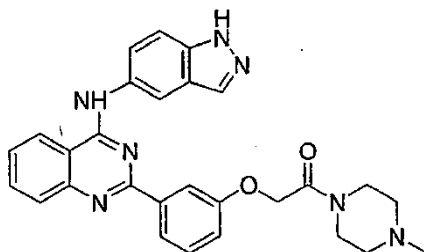
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(piridin-3-il)acetamida



- 5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (100 mg, 0,24 mmol), PyBOP® (125 mg, 0,24 mmol), DIEA (250 µl, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂:DMF (4 ml:1 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 3-amino piridina (23 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1,5 h. Se concentró a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(piridin-3-il)acetamida. (11 mg, 0,023 mmol, 9%)

Ejemplo 56

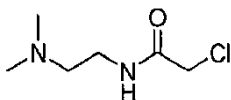
- 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



- 15 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (100 mg, 0,24 mmol), PyBOP® (125 mg, 0,24 mmol), DIEA (125 µl, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 1-metilpiperazina (27 µl, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se concentró a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona. (32 mg, 0,065 mmol, 27%)

Ejemplo 57

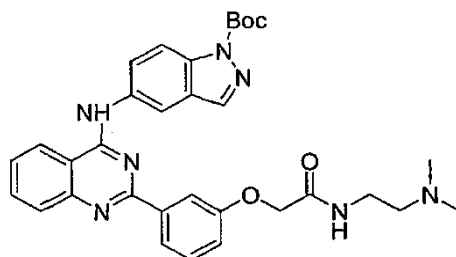
2-Cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida



- 20 Una suspensión de ácido 2-cloroacético (214 mg, 2,27 mmol), PyBOP® (1,18, 2,27 mmol), DIEA (1,18 ml, 6,81 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a t.a. durante 10-15 minutos. Esta solución de ácido activado se añadió a una suspensión de N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (249 µl, 2,27 mmol) y CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se diluyó con más CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O (3x). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto deseado 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida.
- 25

Ejemplo 58

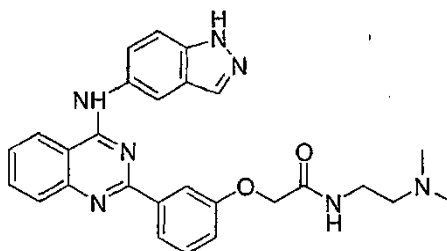
5-(2-(3-(2-(2-(Dimetilamino)etilamino)-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Una suspensión de 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,18 mmol), 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)-etil)acetamida (40 mg, 0,25 mmol), K_2CO_3 (162 mg, 1,17 mmol), en DMF (5 ml), se agitó a t.a. durante 4 h tras lo cual se añadieron 2 equivalentes de cada uno de 2-cloro-N-(2-(dimetilamino)-etil)acetamida y K_2CO_3 . Se continuó agitando durante 16 h. Se concentró a vacío para dar el 5-(2-(3-(2-(2-(dimetilamino)-etilamino)-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto. (0,18 mmol).

10 Ejemplo 59

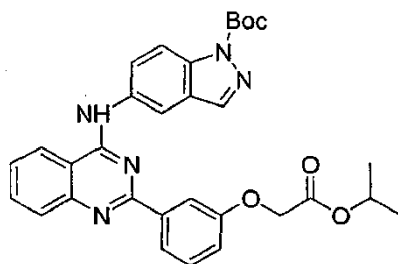
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida



- 15 Al 5-(2-(3-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,18 mmol) se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida. (19 mg, 0,039 mmol, 22%).

Ejemplo 60

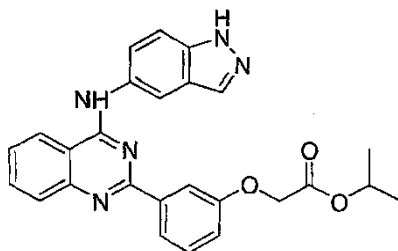
5-(2-(3-(2-(2-Isopropoxi-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 Una suspensión de 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,26 mmol), 2-cloroacetato de isopropilo (45 ml, 0,36 mmol), K_2CO_3 (125 μ l, 0,24 mmol), en DMF (5 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. Se concentró a vacío para dar el 5-(2-(3-(2-isopropoxi-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto (). (0,26 mmol)

Ejemplo 61

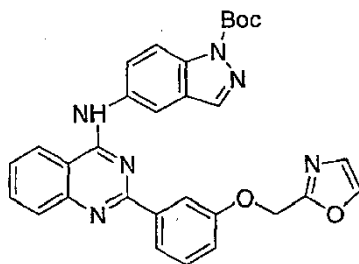
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetato de isopropilo



- 5 A una suspensión de 5-(2-(3-(2-isopropoxi-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,26 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se purificó usando HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar el 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetato de isopropilo. (28 mg, 0,062 mmol, 24%)

Ejemplo 62

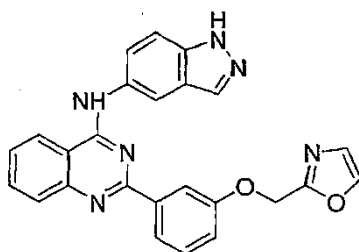
- 10 5-(2-(3-(Oxazol-2-ilmetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Una suspensión de 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol), 2-(clorometil)oxazol (31 mg, 0,26 mmol), KI (44 mg, 0,27 mmol), y K₂CO₃ (122 mg, 0,88 mmol) en DMF seca (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se filtró, se secó con alto vacío durante varias horas para dar el 5-(2-(3-(oxazol-2-ilmetoxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Ejemplo 63

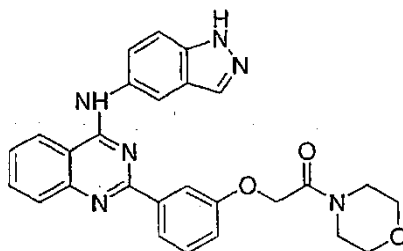
N-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-(oxazol-2-ilmetoxi)fenil)quinazolin-4-amina



- 20 Al 5-(2-(3-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetoxi)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (3 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 20-45_90 min) para dar la N-(1H-indazol-5-il)-2-(3-(oxazol-2-ilmetoxi)fenil)quinazolin-4-amina. (12 mg, 0,028 mmol).

Ejemplo 64

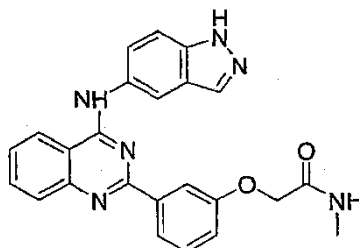
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-morfolinoetanona



5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (80 mg, 0,16 mmol), PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol), DIEA (28 µl, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ : DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió morfolina (8,7 mg, 0,10 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de morfolina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (20-45_90 min) para dar 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-morfolinoetanona. (13 mg, 0,027 mmol, 17%)

Ejemplo 65

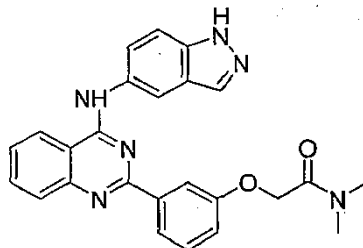
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-metilacetamida



15 A una solución de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (80 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2,0:0,1 ml), se añadió DIEA (29 µl, 0,16 mmol) y PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol). Después de agitar la mezcla a t.a. durante 15 minutos, se burbujeó metanamina a través de la la solución durante 15 minutos. Se añadieron otros 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP® después de agitar la solución durante 15 minutos, seguido de burbujeo de metanamina durante 15 minutos adicionales. El disolvente se separó con vacío y el material bruto se purificó por HPLC preparativa (método 20-45_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-metilacetamida. (46 mg, 0,11 mmol, 68%).

Ejemplo 66

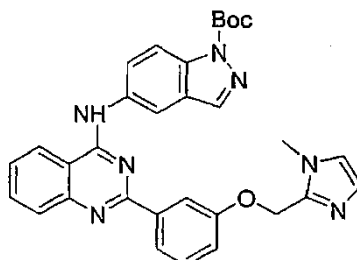
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N,N,-dimetilacetamida



25 A una solución de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (80 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2,0:0,1 ml), se añadieron DIEA (29 µl, 0,16 mmol) y PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol). Después de agitar la mezcla a t.a. durante 15 minutos, se burbujeó dimetilamina a través de la la solución durante 15 minutos. Se añadieron otros 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP® después de agitar la solución durante 15 minutos, seguido de burbujeo de dimetilamina durante 15 minutos adicionales. El disolvente se separó con vacío y el material bruto se purificó por HPLC preparativa (método 20-45_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (26 mg, 0,059 mmol, 37%).

30

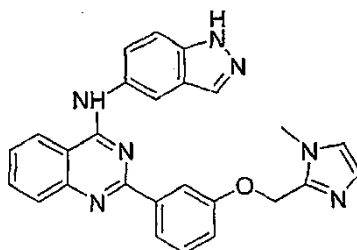
Ejemplo 67

5-(2-(3-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Una solución de 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,11 mmol), 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (22 mg, 0,13 mmol), KI (22 mg, 0,13 mmol), K₂CO₃ (76 mg, 0,55 mmol) en DMF anhidra (1,2 ml) se calentó a 50°C durante 100 minutos. Se añadieron 1,2 equivalentes de cada uno de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol y KI y se calentaron otros 35 minutos. Se añadieron 2,4 equivalentes de cada uno de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol y KI junto con 2,0 equivalentes de K₂CO₃ y se calentaron durante 1 h. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (2x). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el 5-(2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Ejemplo 68

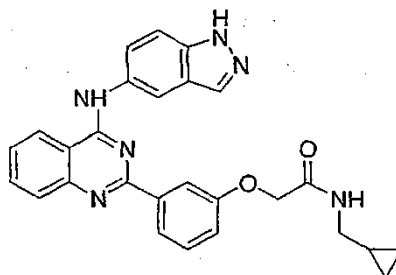
N-(1H-Indazol-5-il)-2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)fenil)-quinazolin-4-amina



- Al 5-(2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la N-(1H-indazol-5-il)-2-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)fenil)-quinazolin-4-amina. (5,4 mg, 0,012 mmol).

Ejemplo 69

- 2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(ciclopropilmetil)acetamida

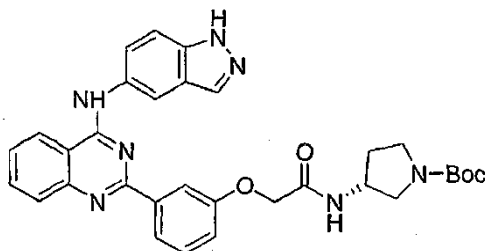


- Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (80 mg, 0,16 mmol), PyBOP® (46 mg, 0,088 mmol), DIEA (28 µl, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂:DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió ciclopropilmetanamina (7,1 mg, 0,10 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de ciclopropilmetanamina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (20-45_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(ciclopropilmetil)acetamida. (60 mg, 0,13 mmol, 81%)

30

Ejemplo 70

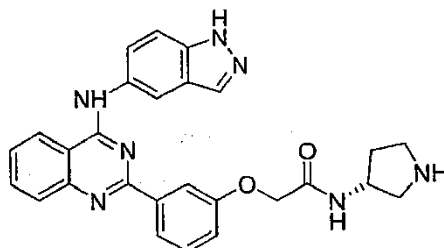
(3R)-3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (67 mg, 0,13 mmol), PyBOP® (37 mg, 0,072 mmol), DIEA (23 μ l, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 : DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16 mg, 0,084 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío para dar el (3R)-3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto.

Ejemplo 71

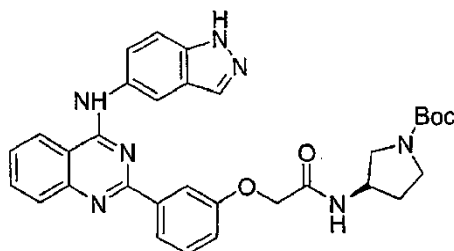
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-pirrolidin-3-il)acetamida



15 Al (3R)-3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo se añadió una solución de TFA: CH_2Cl_2 1:1 (3 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-pirrolidin-3-il)acetamida. (45 mg, 0,094 mmol)

Ejemplo 72

(3S)-3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

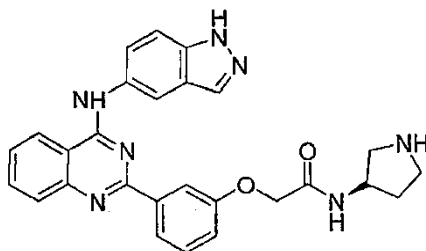


20 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (50 mg, 0,098 mmol), PyBOP® (28 mg, 0,054 mmol), DIEA (17 μ l, 0,098 mmol) en CH_2Cl_2 :DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16 mg, 0,084 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío para dar el (3S)-3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto.

25

Ejemplo 73

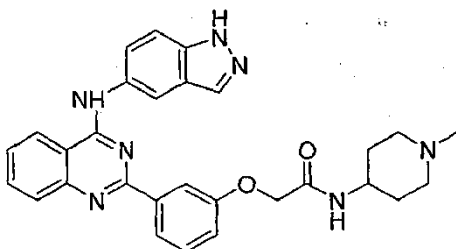
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((S)-pirrolidin-3-il)acetamida



5 Al (3S)-3-(2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamido)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (3 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((S)-pirrolidin-3-il)acetamida. (33 mg, 0,069 mmol)

Ejemplo 74

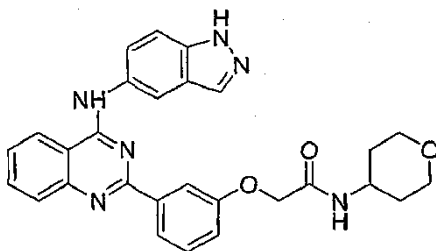
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(1-metilpiperidin-4-il)acetamida



10 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ : DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 1-metilpiperidin-4-amina (10 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de 1-metilpiperidin-4-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (10-35_90 min) para dar 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(1-metilpiperidin-4-il)acetamida. (49 mg, 0,097 mmol, 69%)

Ejemplo 75

20 2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)acetamida

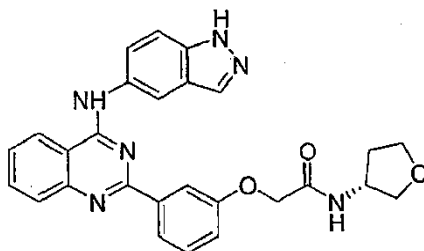


25 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ : DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió hidrocloreuro de tetrahydro-2H-pirano-4-amina (13 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de hidrocloreuro de tetrahydro-2H-pirano-4-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (15-40_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)acetamida. (32 mg, 0,065 mmol, 46%)

30

Ejemplo 76

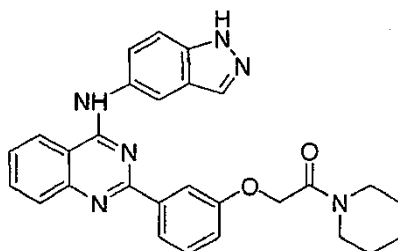
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida



- 5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 μ l, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 4-metilbencenosulfonato de (R)-tetrahidrofuran-3-aminio (24 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de 4-metilbencenosulfonato de (R)-tetrahidrofuran-3-aminio y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (15-40_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida. (41 mg, 0,085 mmol, 61%).

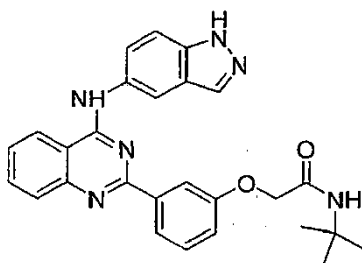
Ejemplo 77

2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(piperidin-1-il)etanona



- 15 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 μ l, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió piperidina (7,7 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de piperidina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (25-55_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(piperidin-1-il)etanona. (29 mg, 0,061 mmol, 43%).

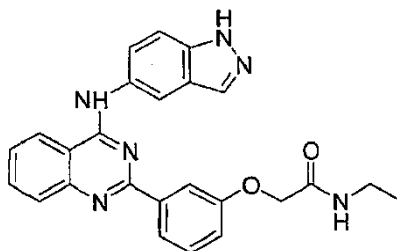
Ejemplo 78

2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-*terc*-butilacetamida

- 25 Una suspensión de 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético ácido (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 μ L, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 2-metilpropan-2-amina (6,7 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de 2-metilpropan-2-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (25-55_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-*terc*-butilacetamida. (36 mg, 0,061 mmol, 55%).

Ejemplo 79

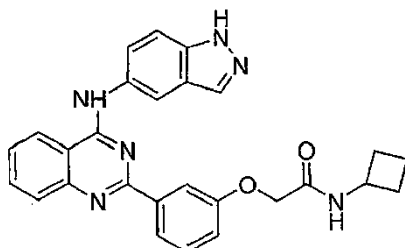
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-etilacetamida



5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió hidrocloreto de etanamina (7,4 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de hidrocloreto de etanamina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (15-40_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-etilacetamida. (19 mg, 0,043 mmol, 31%)

Ejemplo 80

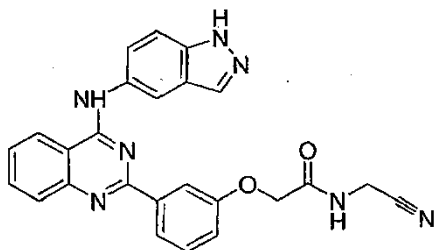
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclobutilacetamida



15 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió ciclobutanamina (6,5 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de ciclobutanamina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (25-50_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclobutilacetamida. (36 mg, 0,077 mmol, 55%).

Ejemplo 81

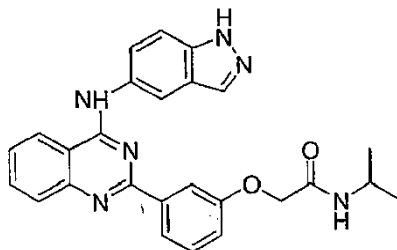
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(cianometil)acetamida



25 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió monosulfato de aminoacetonitrilo (14 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de monosulfato de aminoacetonitrilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (15-40_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(cianometil)acetamida. (12 mg, 0,027 mmol, 19%).

Ejemplo 82

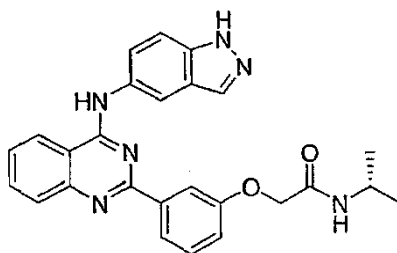
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida



5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió propan-2-amina (5,4 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de propan-2-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (25-50_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida. (40 mg, 0,086 mmol, 61%).

10 Ejemplo 83

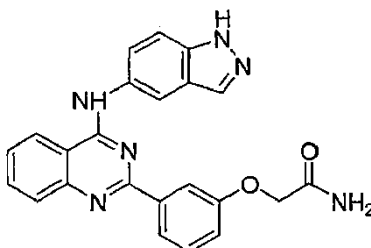
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(R)-sec-butilacetamida



15 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió (R)-butan-2-amina (6,6 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de (R)-butan-2-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (15-40_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(R)-sec-butilacetamida. (34 mg, 0,073 mmol, 52%).

20 Ejemplo 84

2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamida

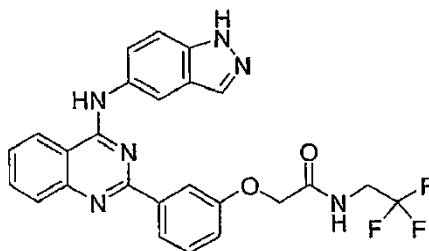


25 A una solución de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2,0:0,1 ml), se añadieron DIEA (24 µl, 0,14 mmol) y PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol). Después de agitar la mezcla a t.a. durante 15 minutos, se burbujó amoniaco a través de la solución durante 15 minutos. Se añadieron otros 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP® después de agitar la solución durante 15 minutos, seguido de burbujeo de amoniaco durante 15 minutos adicionales. El disolvente se separó con vacío y el material bruto se purificó por HPLC preparativa (método 10-35_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acetamida. (27 mg, 0,066 mol, 47%).

30

Ejemplo 85

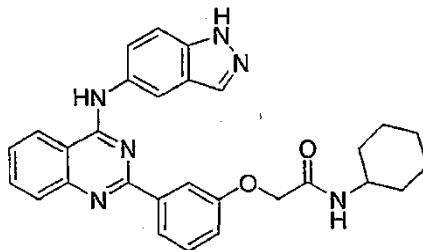
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida



- 5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (9,0 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de 2,2,2-trifluoroetanamina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (25-50_90 min)
- 10 para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida. (16 mg, 0,032 mmol, 23%).

Ejemplo 86

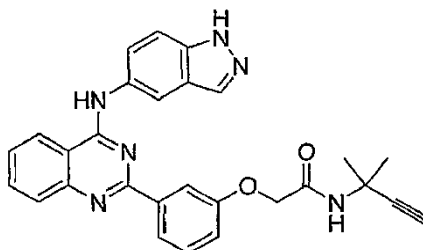
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclohexilacetamida



- 15 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió ciclohexanamina (9,0 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de ciclohexanamina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (20-50_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclohexilacetamida. (27 mg, 0,055 mmol, 39%).
- 20

Ejemplo 87

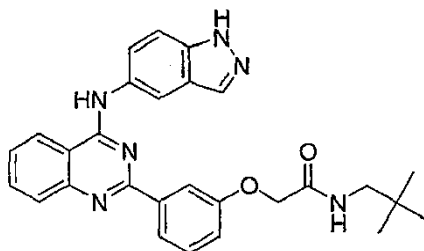
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)acetamida



- 25 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 2-metilbut-3-in-2-amina (7,6 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de 2-metilbut-3-in-2-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (20-45_90 min)
- 30 para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-metilbut-3-in-2-il)acetamida. (22 mg, 0,046 mmol, 33%).

Ejemplo 88

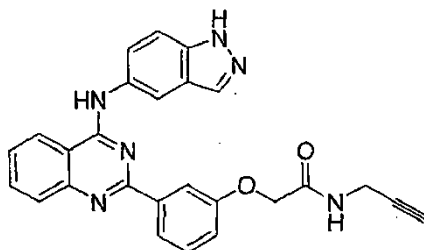
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-neopentilacetamida



5 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió 2,2-dimetilpropan-1-amina (7,9 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de 2,2-dimetilpropan-1-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (25-50_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-neopentilacetamida. (40 mg, 0,083 mmol, 59%).

Ejemplo 89

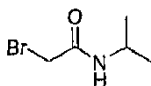
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(prop-2-inil)acetamida



15 Una suspensión de ácido 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)acético (70 mg, 0,14 mmol), PyBOP® (40 mg, 0,077 mmol), DIEA (24 µl, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂: DMF seco (2:0,1 ml) se agitó a t.a. durante 15 minutos. A esta solución de ácido activado se añadió prop-2-in-1-amina (5,0 mg, 0,091 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 1,0 equivalente de DIEA y 0,55 equivalentes de PyBOP®. Después de agitar la solución durante 15 minutos, se añadieron 0,65 equivalentes de prop-2-in-1-amina y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (15-28_90 min y 0-15_90 min) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(prop-2-inil)acetamida. (14 mg, 0,031 mmol, 22%).

Ejemplo 90

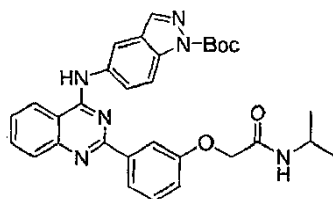
2-Bromo-N-isopropilacetamida



25 Una solución de isopropilamina (5,0 g, 7,20 ml, 84,6 mmol) en 63 ml de dicloruro de etileno se enfrió a -10°C. A esta se añadió una solución de bromuro de α-bromoacetilo (8,53 g, 3,68 ml, 42,3 mmol) en 10,5 ml of dicloruro de etileno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El hidrobromuro de isopropilamonio se filtró de la mezcla y el filtrado después se concentró a vacío para dar la 2-bromo-N-isopropilacetamida en forma de un sólido blanco. (5,30 g, 29,4 mmol 70%).

30

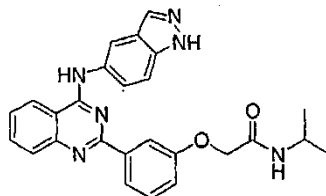
Ejemplo 91

5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 Una solución de 5-(2-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,66 mmol), N-isopropilbromoacetamida (0,132 g, 0,726 mmol), y K_2CO_3 (0,183 g, 1,32 mmol) en DMF (3,6 ml) se calentó durante la noche a 30°C. El producto bruto se vertió en hielo-agua (aproximadamente 50 ml) y la suspensión se agitó durante aproximadamente 0,5 h, se filtró y se secó (Na_2SO_4). El producto bruto se recrystalizó en EtOH absoluto (10 ml) para dar el 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,160 g, mmol, 45%).

10 Ejemplo 92

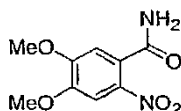
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida



15 Una solución de 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,30 g, 7,79 mmol) en TFA (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y al residuo bruto se añadieron aproximadamente 50 ml de Et₂O. La suspensión amarillo brillante resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró y se secó dando la sal de trifluoroacetato de la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida. (4,1 g, mmol, %).

Ejemplo 93

4,5-Dimetoxi-2-nitrobenzamida

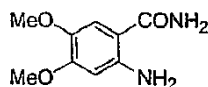


20 A una suspensión de ácido 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoico (4,95 g, 21,8 mmol) en benceno anhidro (30 ml) se añadió $SOCl_2$ (1,75 ml). La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 3,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro (30 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución enfriada se añadió una solución saturada de amoníaco en THF (aproximadamente 50 ml). Empezó a formarse un precipitado y se continuó agitando durante 12 h a t.a. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se secó con alto vacío para dar la 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzamida que se usó sin purificación adicional (6,0 g). Tiempo de retención por HPLC 4,438 min.

25

Ejemplo 94

2-Amino-4,5-dimetoxibenzamida

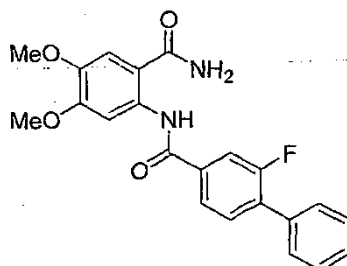


30 Una suspensión de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzamida (5,8g, 25,6 mmol) en una mezcla de DME/MeOH 1:1 (volumen total 200 ml) y Pd / C al 10% (0,7 g) se hidrogenó a t.a. usando un balón cargado con hidrógeno gaseoso. La reacción se agitó durante 16 h y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. La almohadilla de Celite® se lavó con una mezcla de MeOH/ CH_2Cl_2 1:1 (200 ml). El filtrado después se concentró a vacío y se secó con alto vacío durante la noche para dar la 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida. (5,0 g, 25,5 mmol, 99%). Tiempo de retención por HPLC 2,303 min.

35

Ejemplo 95

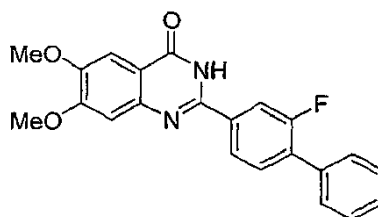
4,5-Dimetoxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)benzamida



- 5 A una solución de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida (3,1 g, 15,8 mmol) en CHCl_3 (100 ml) se añadió cloruro de ácido (3,41 g, 15,8 mmol) como una solución en CHCl_3 (40 ml) y piridina (12 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla después se calentó a 55°C durante 2 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con agua/HCl 1 N produciendo un sólido que se lavó con HCl 1 N y agua. El sólido se secó con vacío y se lavó con CH_2Cl_2 y se secó con vacío para dar el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa (3,0 g). Tiempo de retención por HPLC 8,33 min.

10 Ejemplo 96

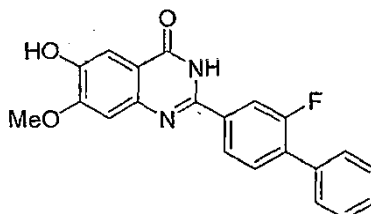
2-(3-Fluoro-4-(fenil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



- 15 Una suspensión de 4,5-dimetoxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-benzamida (4,25 g) en NaOH 2 N (120 ml) se calentó a 105°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. La mezcla se neutralizó con HCl 6 N con enfriamiento. Se separó un sólido que se recogió por filtración y se lavó con Et_2O y hexano para dar el producto deseado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (4,00 g, 10,6 mmol, 67% en dos etapas). Tiempo de retención por HPLC 7,9 min.

Ejemplo 97

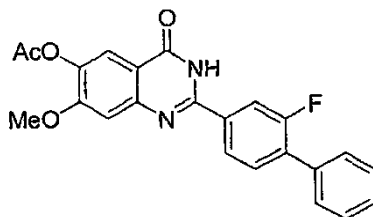
2-(3-Fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



- 20 Una mezcla de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (3,83 g, 10,2 mmol) y metionina (2,1 g, 14,1 mmol) en ácido metanosulfónico se calentó a 110°C durante 4 h. Se añadió metionina adicional (0,75 g) y se continuó calentando durante 1,5 h más. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (300 ml). Se separó un sólido, que se recogió por filtración. El sólido se suspendió en solución saturada de NaHCO_3 y después de cesar la efervescencia, el sólido se recogió de nuevo por filtración. El sólido se lavó con agua y EtOH para dar el producto deseado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (3,2 g, 8,83 mmol, 87%). Tiempo de retención por HPLC 7,06 min.
- 25

Ejemplo 98

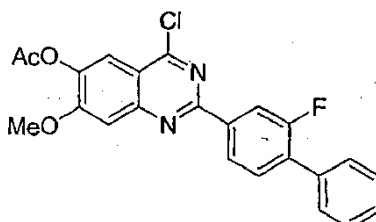
Acetato de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo



- 5 Una mezcla de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (3,2g, 8,83 mmol), Ac₂O (40 ml) y piridina (5 ml) se calentó a 105°C durante 4 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (300 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, tras lo cual el sólido que se formó se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y EtOH y se secó con vacío para dar el producto deseado acetato de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo. MS 405,2 (M+1) Tiempo de retención por HPLC 8,23 min.

Ejemplo 99

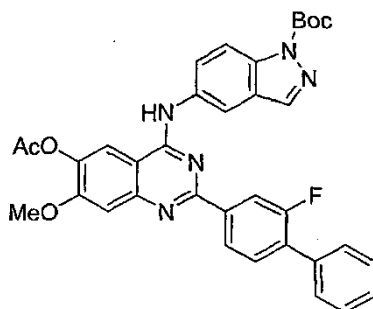
- 10 Acetato de 4-cloro-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-6-ilo



- 15 Una suspensión de acetato de 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (3,0 g, 7,42 mmol) en SOCl₂ (60 ml) con DMF (1,4 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ (300 ml) y se lavó con agua (100 ml), solución sat. de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el producto deseado acetato de 4-cloro-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (3,14 g, 7,42 mmol, 100%). Tiempo de retención por HPLC 11,30 minutos (método 5-95-13).

Ejemplo 100

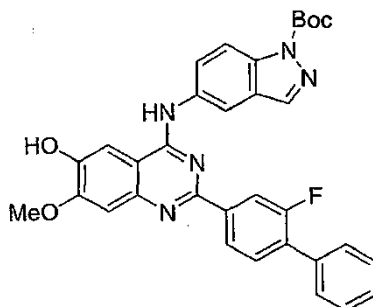
5-(6-Acetoxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 Una mezcla de acetato de 4-cloro-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (3,14 g, 7,42 mmol) y 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,85 g, 7,93 mmol) en IPA (180 ml) se calentó a 95°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y el sólido se recogió por filtración. El sólido se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH) para dar el compuesto deseado 5-(6-acetoxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,70g, 4,36 mmol, 59%). MS 620,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 8,10 min (método 5-95-13).
- 25

Ejemplo 101

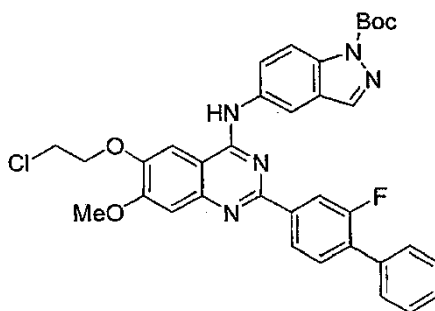
5-(2-(3-Fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 Una mezcla de 5-(6-acetoxi-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,6 g) y NH_4OH al 28% (2,8 ml) en MeOH (160 ml) se agitó a t.a. durante 24 h. Se separó un sólido que se recogió por filtración. El sólido se trituró con hexano y se secó con vacío para dar el compuesto deseado 5-(2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g). MS 578,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 7,66 min.

Ejemplo 102

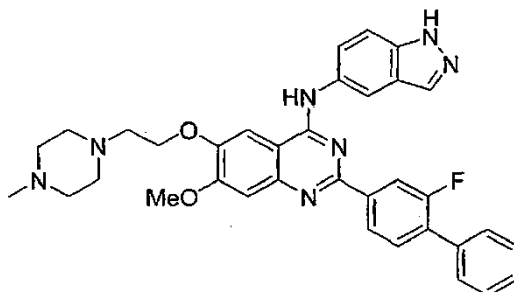
- 10 5-(6-(2-Cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Una mezcla de 5-(2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,61 g, 1,06 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,475g, 3,31 mmol) y K_2CO_3 (0,533g, 3,86 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 85°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. tras lo cual se vertió en agua. Se separó un sólido que se recogió por filtración y se secó con vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 9:1) para dar el compuesto deseado 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,37g, 0,578 mmol, 55%). MS 640,3 (M+1 patrón de isótopo de Cl).

Ejemplo 103

2-(3-Fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina

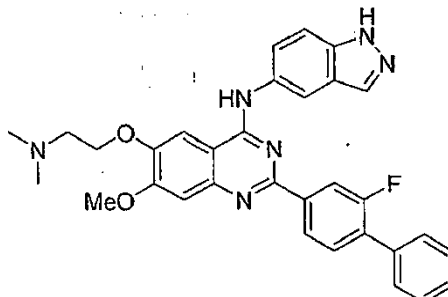


- 20 Una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,35 g, 0,55 mmol) y 4-metilpiperazina en DMSO (1,5 ml) se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se vertió en agua (100 ml). El sólido que se formó se recogió por filtración y se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 9:1) para dar el compuesto deseado. La mancha que corría más abajo se aisló y después se recogió en CH_2Cl_2 (6 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 h a t.a. Los productos volátiles se separaron a vacío para dar un sólido que se trituró con Et_2O , se filtró y se secó con vacío para dar el producto deseado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina
- 25

(0,111 g, 0,184 mmol, 33%). MS 604,5 (M+). Tiempo de retención por HPLC 5,10 min.

Ejemplo 104

6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina

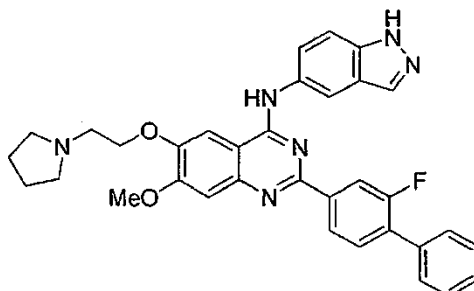


- 5 En una solución helada de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,26 g, 0,55 mmol) en DMSO (3 ml) se burbujeó dimetilamina durante 3-4 minutos. La mezcla se calentó a 85°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se vertió en agua (100 ml). El sólido que se formó se recogió por filtración y se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para dar el compuesto deseado.

- 10 El compuesto purificado se recogió en CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a t.a. Los productos volátiles se separaron a vacío para dar un sólido que se secó con vacío para dar el producto deseado 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina (0,173 g, 0,315 mmol, 57%). MS 548,5 (M+). Tiempo de retención por HPLC 5,38 min.

Ejemplo 105

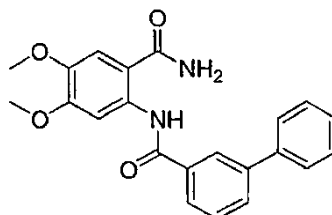
2-(3-Fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina



- 15 Una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,200 g, 0,31 mmol) y pirrolidina (0,385 g, 5,41 mmol) en DMSO (1,5 ml) se calentó a 75°C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se vertió en agua (100 ml). El sólido que se formó se recogió por filtración y se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para dar el compuesto deseado 2-(3-fluoro-4-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina (0,15 g, 0,261 mmol, 84%). MS 575,4 (M+). Tiempo de retención por HPLC 5,40 min.

Ejemplo 106

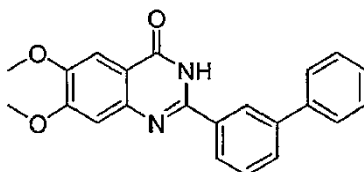
4,5-Dimetoxi-2-((3-fenil)fenil)benzamida



- 25 A una mezcla de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida (8,42 g, 38,86 mmol) y piridina (11,64 g, 147,4 mmol) en CHCl₃ (180 ml) se añadió cloruro de 3-fenilbenzoilo (7,23 g, 36,86 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el producto 2-(benzoilamino)-4,5-dimetoxibenzamida se usó inmediatamente sin más purificación. Tiempo de retención por HPLC 7,92 min.

Ejemplo 107

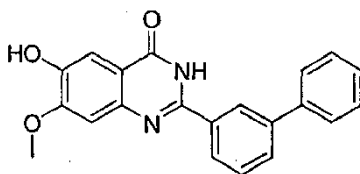
2-[(3-Fenil)fenil]-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



- 5 Una mezcla de NaOH 2 N (185 ml, 370 mmol) y 4,5-di-metoxi-2-((3-fenil)fenil)benzamida (38,9 mmol) se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y después el pH se ajustó a 7 con HCl 1 N. El producto bruto se filtró de la solución, y la torta de filtración se lavó con éter, hexano y se secó con vacío para dar la 2-[(3-fenil)fenil]-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (9,97 g, 27,82 mmol, 76% en dos etapas). Tiempo de retención por HPLC 7,23 min.

Ejemplo 108

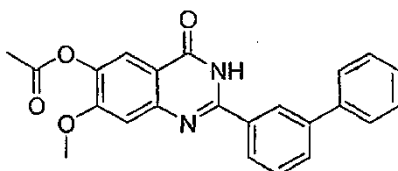
- 10 2-[(3-Fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquiazolin-4(3H)-ona



- 15 A una solución de 2-[(3-fenil)fenil]-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (9,97g, 27,8 mmol) en ácido metanosulfónico (100 ml) se añadió L-metionina (5,00g, 33,49 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 24 h. La solución se enfrió a t.a. y se vertió en hielo-agua (800 ml) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. Al producto bruto se añadió etanol (400 ml) y la suspensión se agitó a 60°C durante 1 h. El producto después se filtró y la torta de filtración se lavó con éter, hexano y se secó con vacío para dar la 2-[(3-fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquiazolin-4(3H)-ona (3,84g, 11,15 mmol, 40%). Tiempo de retención por HPLC 6,37 min.

Ejemplo 109

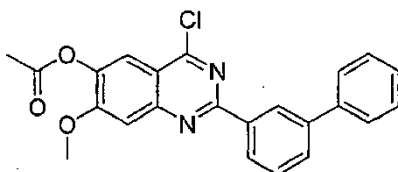
Acetato de 2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo



- 20 A una mezcla de 2-[(3-fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquiazolin-4(3H)-ona (3,40 g, 9,87 mmol) en anhídrido acético (40 ml, 43,2 g, 423,16 mmol) se añadió piridina (4 ml, 3,91 g, 49,46 mmol) y la reacción se agitó a 105°C durante 3 h. La suspensión se enfrió a t.a. y se vertió en hielo-agua (800 ml) y se agitó durante 20 min. El producto bruto se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío para dar el acetato de 2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (186-036, 3,6 g, 9,32 mmol, 94%). Tiempo de retención por HPLC 7,81 min.
- 25

Ejemplo 110

Acetato de 4-cloro-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-ilo

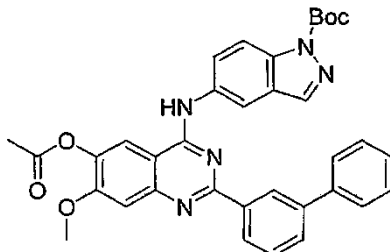


- 30 A una mezcla de acetato de 2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (3,6 g, 9,32 mmol) en SOCl₂ (40 ml) se añadió DMF (1 ml) y la reacción se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a t.a. y después los productos volátiles se separaron a vacío. El producto bruto se disolvió en CHCl₃ (300 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3x150 ml), agua (2x150 ml) y salmuera (1 x150 ml) y se secó con Na₂SO₄. La solución se concentró a vacío para dar el acetato de 4-cloro-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-ilo (4,0 g, 9,88 mmol). Tiempo

de retención por HPLC 11,12 min. (método 5-95-13).

Ejemplo 111

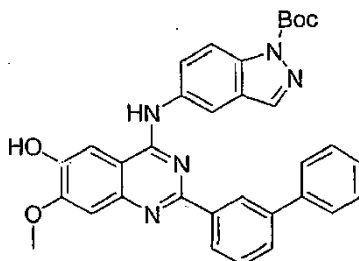
5-(6-Acetoxi-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Una mezcla de acetato de 4-cloro-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-ilo (4,00g, 9,88 mmol), 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,42 g, 10,37 mmol) en isopropanol (130 ml) se agitó a 95°C durante 2 h. La reacción se enfrió a t.a. y el producto bruto se filtró y después se lavó con éter, isopropanol, y hexano y se secó con vacío para dar el 5-(6-acetoxi-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,33 g, 7,20 mmol, 77% en dos etapas). MS 602 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 6,47 min.

10 Ejemplo 112

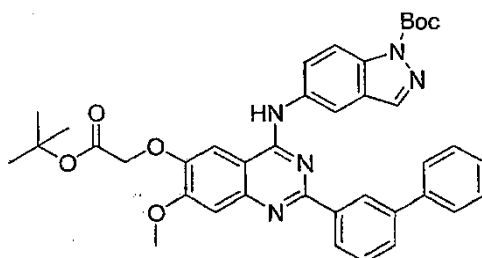
5-(2-[(3-Fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato



- 15 A una mezcla de 5-(6-acetoxi-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,30 g, 7,15 mmol) en CH₃OH (300 ml) se añadió NH₄OH al 28%, y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La solución se concentró a vacío y el sólido resultante se trituró con tolueno y después hexano, seguido de filtración para dar el 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,40 g, 7,87 mmol). MS 560 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 7,62 min.

Ejemplo 113

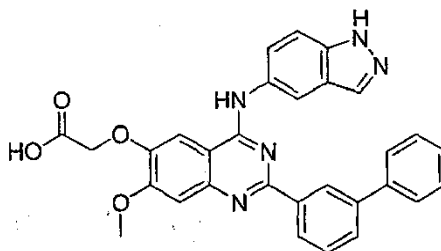
5-[6-(2-*terc*-Butoxi-2-oxoetoxi)-2-(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 20 Una mezcla de 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,79 mmol), bromoacetato de *terc*-butilo (0,174 g, 0,132 ml, 0,895 mmol), carbonato potásico (0,99 g, 7,16 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. Después, se añadió una segunda porción de bromoacetato de *terc*-butilo (0,174 g, 0,132 ml, 0,895 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h adicionales a 80°C. La mezcla se enfrió a t.a. y los productos volátiles se separaron a vacío. El producto bruto se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró a vacío. El producto bruto 5-[6-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)-2-(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó inmediatamente sin más purificación. MS 618 (M-^tBu+1). Tiempo de retención por HPLC 8,48 min.
- 25

Ejemplo 114

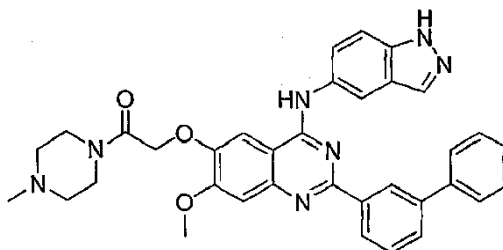
Ácido 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)acético



- 5 Al 5-[6-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetoxi)-2-(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,79 mmol) se añadió TFA (15 ml) a t.a., y la solución se agitó durante 2 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el producto bruto después se trituró con éter, se filtró y se secó con vacío para dar el ácido 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)acético (0,775g, 1,50 mmol, 84% en 2 etapas). MS 518 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,95 min.

Ejemplo 115

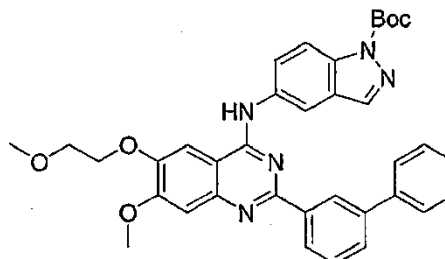
- 10 2-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



- 15 A una mezcla de ácido 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)acético (0,25 g, 0,48 mmol) en DMF (1 ml) / CH₂Cl₂ (7 ml) se añadió PyBOP® (0,25g, 0,48 mmol), y DIEA (0,186 g, 0,251 ml, 1,44 mmol). La mezcla después se agitó durante 15 minutos y se añadió 1-metilpiperazina (0,048 g, 0,053 ml, 0,48 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 3 h. Los productos volátiles después se separaron a vacío. Después de añadir CH₂Cl₂, el producto bruto precipitó y posteriormente se filtró. La torta de filtración se lavó con éter, hexano, CH₃OH, CH₂Cl₂ y finalmente hexano. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN / H₂O de 25 a 55%, tiempo de ejecución 90 minutos) para dar la 2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (0,015 g, 5%). MS 600 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,22 min.

Ejemplo 116

5-(2-[(3-(Fenil)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino]-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

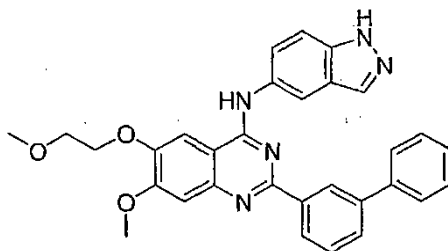


- 25 Una mezcla de 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,055 g, 0,098 mmol), éter de metilo y 2-bromoetilo (0,031 g, 0,021 ml, 0,226 mmol), K₂CO₃ (0,036 g, 0,26 mmol), y DMF (2,5 ml) se agitó a 85°C durante 3,5 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (200 ml) y el producto bruto se filtró. El producto después se disolvió en éter y se lavó con agua y la capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (SiO₂, 7:2,6:0,4 (CH₂Cl₂:EtOAc:CH₃OH) para dar el 5-(2-[(3-(fenil)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino]-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,110 g). Tiempo de retención por HPLC 7,89 min.

30

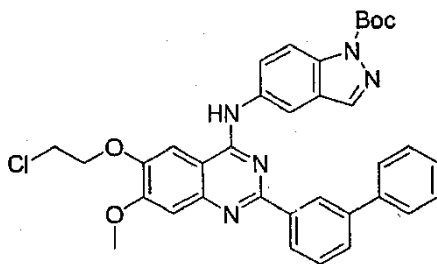
Ejemplo 117

2-[(3-(Fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina



5 Se añadió TFA (4 ml) al 5-(2-[(3-(fenil)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,110 g, mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La solución se concentró a vacío y después se destiló azeotrópicamente con hexano (1X). El producto bruto se trituró con éter y se filtró, se secó a vacío para dar la 2-[(3-(fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (0,024 g, 0,046 mmol, 47% en 2 etapas). MS 518,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 6,47 min.

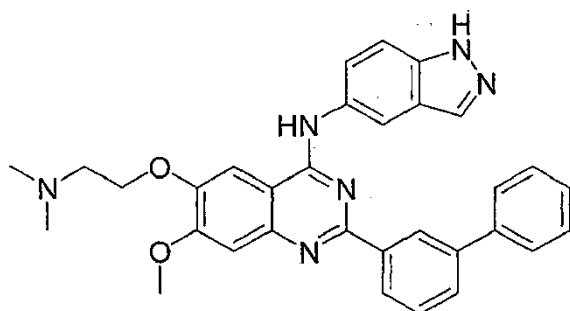
Ejemplo 118

10 5-(6-(2-Cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Una mezcla de 5-(2-[(3-fenil)fenil]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 2,68 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (1,32 g, 0,76 ml, 9,17 mmol), K₂CO₃ (1,55 g, 11,21 mmol), y DMF (15 ml) se agitó a 85°C durante 2,5 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y el producto bruto se filtró. El producto después se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH y la solución se concentró a vacío para dar el 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,55 g, 2,49 mmol, 93%). Tiempo de retención por HPLC 8,22 min.

Ejemplo 119

6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-2-(3-(fenil)fenil)quinazolin-4-amina

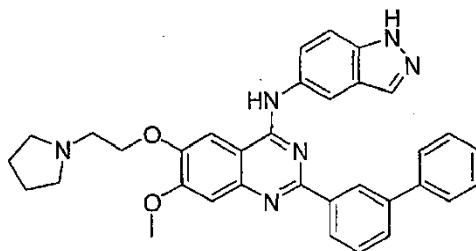


20 Una solución de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,40 mmol) en DMSO (3 ml) se enfrió a 0°C. A esta se añadió dimetilamina gaseosa (se burbujeó en la solución durante 15 minutos) y la reacción se calentó lentamente a 85°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y el producto bruto se filtró. El producto después se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH y la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂ / CH₃OH al 10%). Al producto bruto se añadió TFA (5 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La solución se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter, se filtró y se secó con vacío para dar la 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-2-(3-(fenil) fenil)quinazolin-4-amina (0,096 g, 0,18 mmol, 45% en 2 etapas). MS 531 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,18 min.

30

Ejemplo 120

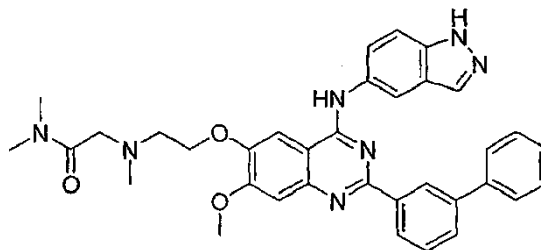
2-[(3-Fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina



5 A una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,040 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió pirrolidina (0,143 g, 0,16 ml, 2,00 mmol) y la reacción se agitó a 85°C durante 4 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y el producto bruto se filtró. El producto después se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH y la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂ / CH₃OH al 10%) para dar la 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina (0,042 g, 0,075 mmol, 19%). MS 557 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,34 min.

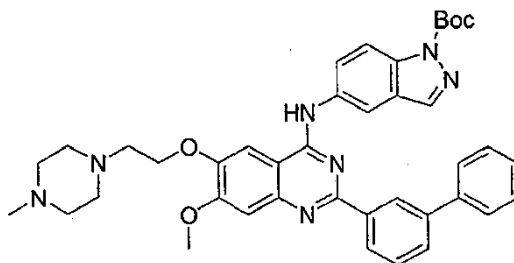
10 Ejemplo 121

2-((2-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida



15 S una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,40 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida (0,232 g, 2,00 mmol) y la reacción se agitó a 85°C durante 4 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y el producto bruto se filtró. El producto después se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH y la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂ / CH₃OH al 10%). Al producto se añadió TFA (4 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La solución se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter, se filtró y se secó con vacío para dar la 2-((2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida (0,178 g, 0,30 mmol, 74%). MS 602,6 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,24 min.

20 Ejemplo 122

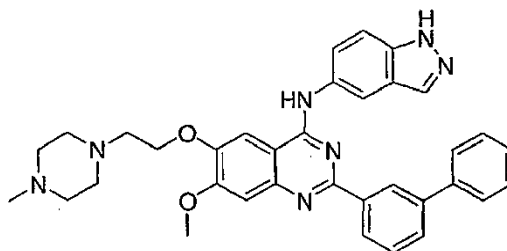
5-(2-[(3-Fenil)fenil]-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 A una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,44 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,903 g, 1,00 ml, 9,02 mmol) y la reacción se agitó a 85°C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 ml) y el producto bruto se filtró. El producto después se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH y la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂ / CH₃OH-con NH₄OH al 0,1%, al 10%) para dar el 5-(2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo que se llevó a la siguiente etapa. Tiempo de retención por HPLC 6,00 min.

30

Ejemplo 123

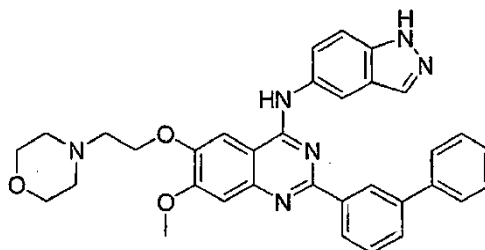
2-[(3-Fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina



- 5 Se añadió TFA (4 ml) a 5-(2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato y la reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. La solución se concentró a vacío y el producto bruto se trituró con éter y se filtró, se secó a vacío para dar la 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina (0,166 g, 0,283 mmol, 64% en dos etapas). MS 586,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,06 min.

Ejemplo 124

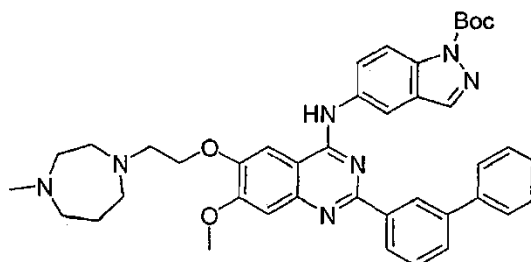
- 10 2-[(3-Fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-amina



- 15 A una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,40 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió morfolina (1,32 g, 1,33 ml, 15,2 mmol) y la reacción se agitó a 85°C durante 48 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y el producto bruto se filtró. El producto después se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH y la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂ / CH₃OH al 10%) para dar la 2-[(3-fenil)fenil]-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-amina (0,131g, 0,20 mmol, 50%). MS 572,2 (M+). Tiempo de retención por HPLC 5,27 min.

Ejemplo 125

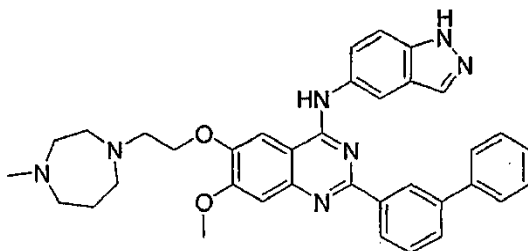
- 20 5-(2-[(3-Fenil)fenil]-7-metoxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 25 Una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,402 mmol), 1-metil-1,4-diazepano (0,23 g, 0,25 ml, 2,00 mmol) en DMSO se agitó a 85°C durante 2,5 h. La suspensión se vertió en hielo-agua, se filtró y se volvió a disolver en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH y la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂ / CH₃OH-con NH₄OH al 0,1%, al 10%) para dar el 5-(2-[(3-fenil)fenil]-7-metoxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo que se llevó directamente a la siguiente etapa. Tiempo de retención por HPLC 5,96 min.

Ejemplo 126

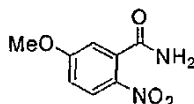
2-[(3-Fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina



- 5 A una solución de 5-(2-[(3-fenil)fenil)-7-metoxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió HCl como una solución 4,0 M en 1,4 dioxano (8 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el producto bruto se lavó con hexano y se secó con vacío para dar la 2-[(3-fenil)fenil)-N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)quinazolin-4-amina (0,063 g, 0,105 mmol, 26% en 2 etapas). MS 600,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,01 min.

Ejemplo 127

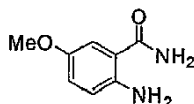
- 10 5-Metoxi-2-nitrobenzamida



- 15 A una suspensión de ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (7,5 g, 38,0 mmol) en benceno anhidro (50 ml), se añadió cloruro de tionilo (3,8 ml, 52,05 mmol) seguido de la adición de DMF anhidra (0,4 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 5 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro (60 ml) y se añadió a una solución saturada de amoníaco en THF (60 ml) helada. La mezcla de reacción heterogénea resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando a t.a. durante 48 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se usó sin más purificación para la siguiente etapa. Tiempo de retención por HPLC 3,29 min.

Ejemplo 128

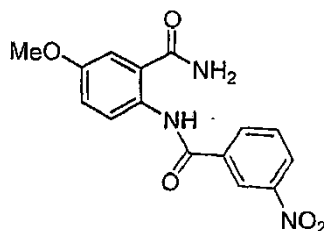
- 20 5-Metoxi-2-aminobenzamida



- 25 A una suspensión de 5-metoxi-2-nitrobenzamida (38,0 mmol) en metanol (150 ml), se añadió Pd-C al 10% (1,2 g) en una atmósfera de argón seguido de la adición de formiato amónico (18,0 g, 285,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h, tras lo cual, la mezcla se dejó enfriar a t.a. y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua para dar un sólido (4,74 g). El filtrado, se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró a vacío y se combinó con el sólido previo. El sólido resultante se secó con vacío para dar la 5-metoxi-2-aminobenzamida (4,74 g, 35,7 mmol, 94%). Tiempo de retención por HPLC 3,16 min.

Ejemplo 129

- 30 5-Metoxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida

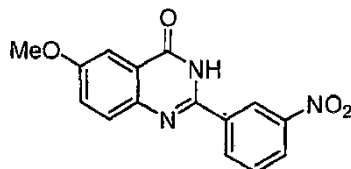


- A una suspensión de 2-amino-5-metoxibenzamida (2,42g, 14,6 mmol) y piridina (6 ml) en CHCl_3 (120 ml) se añadió cloruro de 3-nitrobenzoilo (3,0 g, 16,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 h. Los productos volátiles

se separaron a vacío y el sólido resultante se lavó con Et₂O para dar la 5-metoxi-2-(3-nitrobenzoi)aminobenzamida (6,15 g) que se llevó directamente a la siguiente etapa. Tiempo de retención por HPLC 6,58 min.

Ejemplo 130

6-Metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona

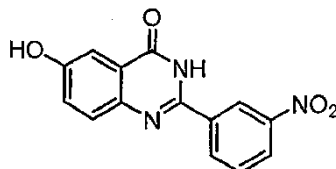


5

Una suspensión de la amida de la etapa previa (6,0 g) en NaOH 3 N (160 ml) se calentó a 100°C durante 9 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se continuó agitando durante la noche a t.a. La mezcla se neutralizó con HCl 6 N hasta pH 7. Precipitó un sólido y se recogió por filtración y se secó con vacío para dar el producto deseado 6-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (4,0 g, 13,5 mmol, 95%). Tiempo de retención por HPLC 6,721 min.

10 Ejemplo 131

6-Hidroxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



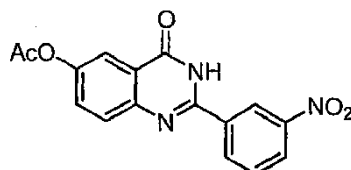
15

A una suspensión de 6-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (3,90g, 13,1 mmol), en CH₂Cl₂ (30 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de N₂ se añadió BBr₃ como una solución 1,0 M en CH₂Cl₂ (20 ml, 20,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h, después se dejó calentar a t.a. tras lo cual se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla se volvió a enfriar a -78°C y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó por adición de EtOH (60 ml) y se dejó calentar a t.a. Se continuó agitando durante 1 h a t.a., tras lo cual se formó un precipitado. Se añadió solución sat. de NaHCO₃ y el sólido amarillo se recogió por filtración y se lavó con Et₂O y EtOH y se secó con vacío para dar 6-hidroxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,96 g, 10,5 mmol, 80%). Tiempo de retención por HPLC 5,588 min.

20

Ejemplo 132

Acetato de 2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo

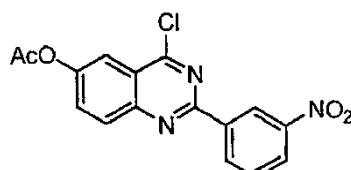


25

Una mezcla de 6-hidroxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,92g, 10,3 mmol), Ac₂O (30 ml) y piridina (4 ml) se calentó a 105°C durante 4h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (300 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2-3 h a t.a., después el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, EtOH y Et₂O y se secó con vacío para dar el producto 2 acetato de -(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (3,35 g, 10,3 mmol, 100%). Tiempo de retención por HPLC 6,559 min.

Ejemplo 133

30 Acetato de 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-ilo

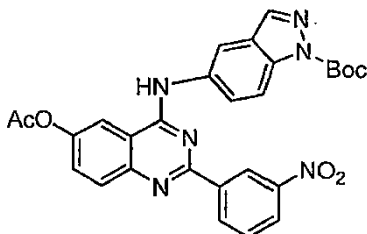


Una suspensión de acetato de 2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (3,30 g, 10,1 mmol) en SOCl₂ (65 ml)

se añadió DMF (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se recogió en CHCl₃ (450 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el producto acetato de 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-ilo (3,53 g, 10,3 mmol). Tiempo de retención por HPLC 9,748 min.

5 Ejemplo 134

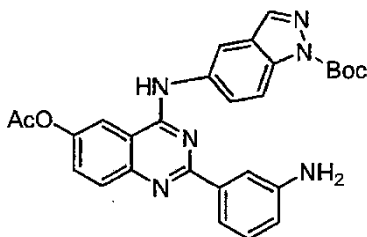
5-(6-Acetoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Una mezcla de acetato de 4-cloro-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-ilo (1,63 g, 4,74 mmol) y 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,16 g, 4,28 mmol) en IPA (80 ml) se calentó a 95°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., el sólido amarillo se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para dar el producto 5-(6-acetoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,14g, 3,96 mmol, 84%). Tiempo de retención por HPLC 9,649 min.

Ejemplo 135

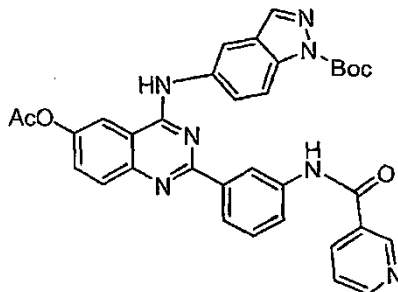
5-(6-Acetoxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A una mezcla de 5-(6-acetoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,84 g, 1,55 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió Pd/C al 10% en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (presión con balón) durante 48 h a t.a. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con MeOH. Los productos volátiles se separaron a vacío para dar el 5-(6-acetoxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,811g, 1,59 mmol). Tiempo de retención por HPLC 5,51 min.

Ejemplo 136

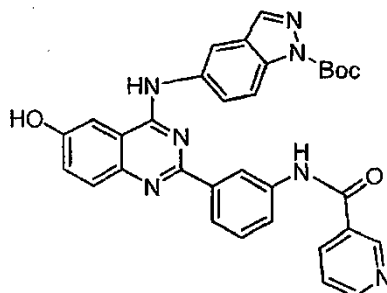
5-(6-Acetoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 Una suspensión de 5-(6-acetoxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 0,98 mmol), hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (0,224 g, 1,26 mmol) y DIEA (0,45 g, 3,48 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó a t.a. durante 7 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para dar el producto 5-(6-acetoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,374 g, 0,608 mmol, 62%).

Ejemplo 137

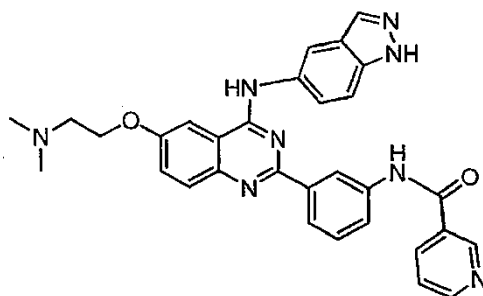
5-(6-Hidroxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Una mezcla de 5-(6-acetoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,374 g, 0,607 mmol) y NH_4OH al 28% (0,45 ml) en MeOH (50 ml) se agitó a t.a. durante 24 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con Et_2O para dar el producto 5-(6-hidroxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,318 g, 0,554 mmol, 91%).

Ejemplo 138

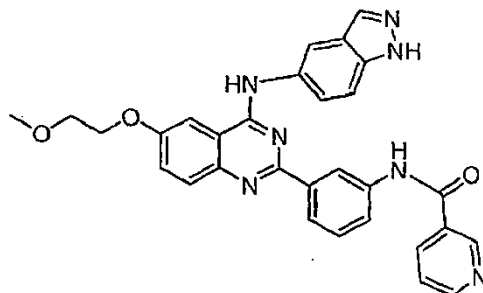
N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



- 10 Una mezcla de 5-(6-hidroxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,127 g, 0,221 mmol), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,065 g, 0,45 mmol) y K_2CO_3 (0,131 g, 0,948 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (75 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío.
- 15 El material se recogió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et_2O y se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida (0,077 g, 0,141 mmol, 64%). MS 545,3 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 3,67 min.

Ejemplo 139

- 20 N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



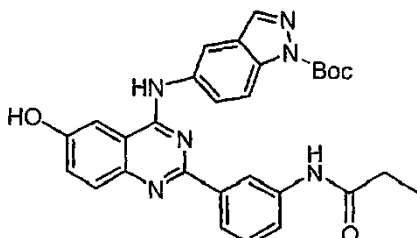
- 25 Una mezcla de 5-(6-hidroxi-2-(3-(nicotinamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,107 g, 0,186 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,056 g, 0,403 mmol) y K_2CO_3 (0,068 g, 0,492 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 70°C durante 2,5 h. la mezcla se dejó enfriar a t.a. tras lo cual, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (75 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío.

El material se recogió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Los productos

volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et₂O y se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida (0,078 g, 0,147 mmol, 79%). MS 532,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,5 min.

Ejemplo 140

- 5 5-(2-(3-Butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

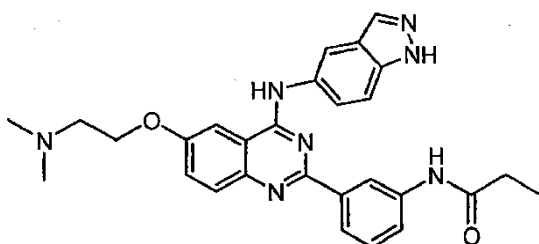


- 10 Una mezcla de 5-(6-acetoxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,570 g, 1,12 mmol), cloruro de butirilo (0,18 g, 1,69 mmol), y DIEA (0,65 g, 5,03 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a t.a. durante 7 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con agua. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó con vacío.

El residuo se recogió en MeOH (50 ml) y se añadió NH₄OH al 28% (0,9 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con MeOH/Et₂O para dar el producto 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,354 g, 0,657 mmol, 59%). Tiempo de retención por HPLC 6,342 min.

- 15 Ejemplo 141

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida

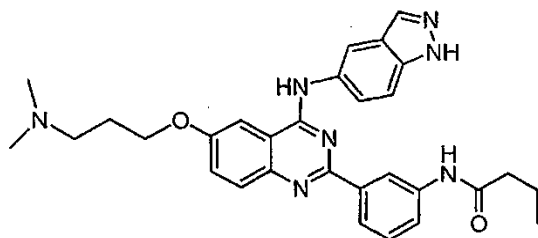


- 20 A una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,107 g, 0,199 mmol), hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,065 g, 0,451 mmol), K₂CO₃ (0,065 g, 0,451 mmol) en DMF (1,2 ml) se calentó a 70°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. tras lo cual, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (75 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío.

- 25 El material se recogió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et₂O y se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,037 g, 72,6 μmol, 36%). MS 510,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,16 min.

Ejemplo 142

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



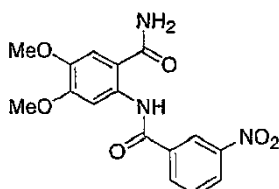
- 30 A una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,106 g, 0,197 mmol), 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina (0,081g, 0,451 mmol), K₂CO₃ (0,065 g, 0,512 mmol) en DMF (1,2 ml) se calentó a 70°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. tras lo cual, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (75 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El material se purificó por TLC

preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1).

5 El material purificado se recogió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituroó con Et₂O y se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,057 g, 0,109 mmol, 55%). MS 524,6 (M+1). Tiempo de retención por HPLC.

Ejemplo 143

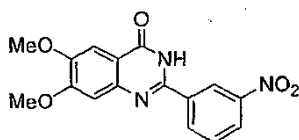
4,5-Dimetoxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida



10 A una suspensión de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida (5,05 g, 25,7 mmol) y cloruro de 3-nitrobenzoilo (5,2 g, 28,0 mmol), CHCl₃ (120 ml), se añadió gota a gota piridina (50 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se trituroó con Et₂O, se filtró y se secó con alto vacío para dar la 4,5-dimetoxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 144

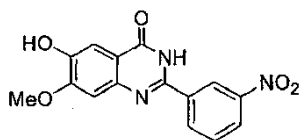
6,7-Dimetoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



15 Una suspensión de 4,5-dimetoxi-2-(3-nitrofenil)aminobenzamida (9,5 g) se recogió en NaOH 2 N (200 ml) y se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se dejó reposar durante la noche. El pH se ajustó a 7 con HCl 3 N y la mezcla se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua y se secó con alto vacío para dar la 6,7-dimetoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona. (6,2 g, 18,9 mmol, 74% en dos etapas). Tiempo de retención por HPLC 6,15 min.

20 Ejemplo 145

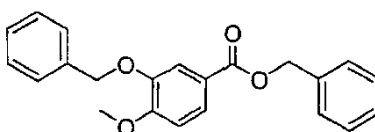
6-Hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona



25 Una mezcla de 6,7-dimetoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (5,72 g, 17,5 mmol) y L-metionina (3,1 g, 20,7 mmol) en ácido metanosulfónico (40 ml) se calentó a 100°C durante 4,5 h. Se añadieron una parte alícuota adicional de L-metionina (0,45 g, 1,36 mmol) y de ácido metanosulfónico (10 ml) y la mezcla se calentó durante 2 h adicionales. La mezcla se dejó enfriar a t.a., se vertió en agua helada (aproximadamente 500 ml) y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se separó un sólido que se recogió por filtración y se secó con vacío para dar la 6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona deseada. (7,3 g). Tiempo de retención por HPLC 5,486 min.

30 Ejemplo 146

3-(Benciloxi)-4-metoxibenzoato de bencilo

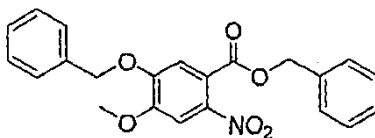


35 A una mezcla helada de ácido isovanílico 1 (4,3 g, 25,5 mmol) y K₂CO₃ (10,5 g, 0,152 mol) en DMF anhidra (40 ml) se añadió bromuro de bencilo (8,7 g, 6,05 ml, 51,1 mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió una parte alícuota de bromuro de bencilo (1,0 ml) y se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla

de reacción se vertió en salmuera (100 ml) y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó con alto vacío para dar el 3-(benciloxi)-4-metoxibenzoato de bencilo en forma de un sólido blanco (7,99 g, 23,0 mmol, 90%).

Ejemplo 147

5-(Benciloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoato de bencilo



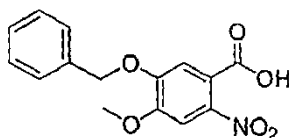
5

A una solución de 3-(benciloxi)-4-metoxibenzoato de bencilo (6,32 g, 18,1 mmol) en Ac₂O (62 ml) enfriada a -10°C en atmósfera de N₂ se añadió HNO₃ fumante (1,5 ml, 37,1 mmol) en una porción. Se continuó agitando a -10°C durante 10 minutos, después a t.a. durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió con cuidado de hielo-agua y el pH se ajustó a aproximadamente pH=5 con NaOH 5 N, solución sat. de NaHCO₃ y NaOH 0,5. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con heptano para dar el 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoato de bencilo en forma de un aceite de color rojo (6,55 g, 16,7 mmol, 93%).

10

Ejemplo 148

Ácido 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoico



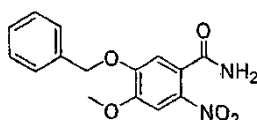
15

A una solución de 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoato de bencilo (1,4 g, 3,56 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió NaOH 1 N (4,27 ml, 4,27 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, tras lo cual se añadió una parte alícuota adicional de NaOH (4,27 ml, 4,27 mmol). Se continuó agitando a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (2x25 ml). La capa acuosa se acidificó a pH=2 con HCl 0,5 N y se extrajo con EtOAc (3 x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el ácido 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoico (1,02g, 3,37 mmol, 94%).

20

Ejemplo 149

4-Metoxi-5-benciloxi-2-nitrobenzamida



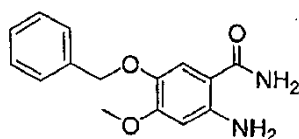
25

A una suspensión de ácido 4-metoxi-5-benciloxi-2-nitrobenzoico (10,0 g, 33,3 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (4,90 ml, 56,2 mmol) seguido de una gota de DMF anhidra. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h, tras lo cual la mezcla se vertió en agua (300 ml) e hidróxido amónico (50 ml). Se separó un sólido que se recogió por filtración y se secó a vacío. El sólido se recogió en metanol a temperatura de reflujo (500 ml) y el sólido insoluble se recogió por filtración y se secó con vacío para dar la 4-metoxi-5-benciloxi-2-nitrobenzamida (6,50 g, 21,5 mmol, 65%). Tiempo de retención por HPLC 6,154 min.

30

Ejemplo 150

4-Metoxi-5-benciloxi-2-aminobenzamida



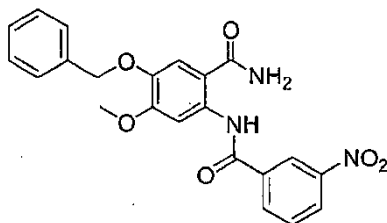
35

Una mezcla de 4-metoxi-5-benciloxi-2-nitrobenzamida (6,60 g, 21,9 mmol) y hierro en polvo (8,14 g, 0,146 mol) en ácido acético/metanol (80 ml/80 ml) se calentó a 85± 5°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y el hierro se separó por filtración, y los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se recogió en solución sat. de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x150 ml), salmuera (1x150 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para

dar la 4-metoxi-5-benciloxi-2-aminobenzamida (5,2 g, 19,1 mmol, 87%). MS 273,2. (M+). Tiempo de retención por HPLC 4,585 min.

Ejemplo 151

4-Metoxi-5-benciloxi-2-(3-nitrobenzoilamino)benzamida



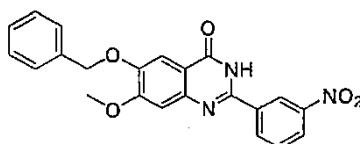
5

A una suspensión de 6-metoxi-7-benciloxi-2-aminobenzamida (4,86 g, 17,9 mmol) y piridina (10 ml) en cloroformo (600 ml), se añadió cloruro de 3-nitrobenzoilo (3,60 g, 19,4 mmol) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a presión reducida, y el residuo resultante se secó con vacío. El residuo después de trituración con Et₂O dio un sólido de color amarillo pálido con rendimiento cuantitativo (Nota: tiene algo de piridina. HCl). Tiempo de retención por HPLC 8,384 min.

10

Ejemplo 152

6-(Benciloxi)-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona

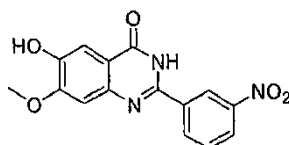


15

Una suspensión de 4-metoxi-5-benciloxi-2-(3-nitrobenzoilamino)benzamida (8,00 g, tiene algo de piridina.HCl) en NaOH 4 N (200 ml) se calentó a 100±5°C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7 - 7,5 con HCl 6 N. Se separó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó con vacío para dar la 6-(benciloxi)-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (3,22 g, 7,99 mmol, 47% en dos etapas). MS 404 (M+1) Tiempo de retención por HPLC 8,026 min.

Ejemplo 153

20 6-Hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona

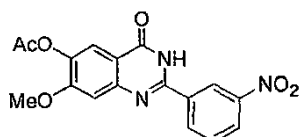


25

A una suspensión de 6-(benciloxi)-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (3,21 g, 7,95 mmol) en ácido trifluoroacético (45 ml) se calentó a 75±5°C durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió con solución sat. de NaHCO₃. Se separó un sólido amarillo claro que se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó con vacío para dar la 6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,38 g, 7,60 mmol, 96%). Tiempo de retención por HPLC 5,486 min.

Ejemplo 154

Acetato de 7-metoxi-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo



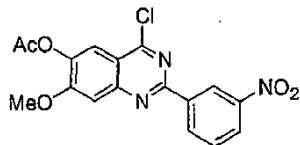
30

Una mezcla de 6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,3 g, 7,34 mmol), Ac₂O (40 ml) y piridina (4 ml) se calentó a 105°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en hielo-agua (aproximadamente 300 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua, EtOH y Et₂O y se secó con alto vacío para dar el acetato de 7-metoxi-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-6-ilo. (2,6g, 7,31 mmol, 99%). Tiempo de retención por HPLC 6,24 min.

Ejemplo 155

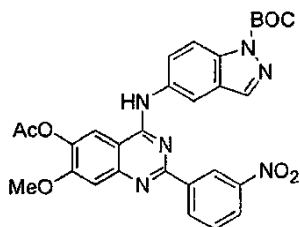
Acetato de 4-cloro-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-ilo



- 5 Una mezcla del acetato de 7-metoxi-2-(3-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (1,70 g, 4,79 mmol), cloruro de tionilo (30 ml) y DMF anhidra (0,6 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (500 ml) y se lavó con agua, solución sat. de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío hasta el acetato de 4-cloro-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-ilo. (1,6 g, 4,23 mmol, 88%). Tiempo de retención por HPLC 9,75 min.

10 Ejemplo 156

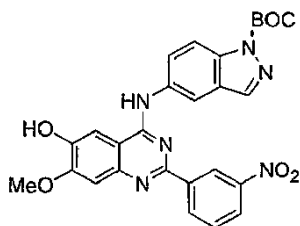
5-(6-Acetoxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Una mezcla de acetato de 4-cloro-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-6-ilo (1,60g, 4,23 mmol) y 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,28 mmol) se calentó a reflujo en isopropanol anhidro (60 ml) durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual el sólido se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para dar el 5-(6-acetoxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (2,2 g, 4,23 mmol, 100%). Tiempo de retención por HPLC = 7,75 min.

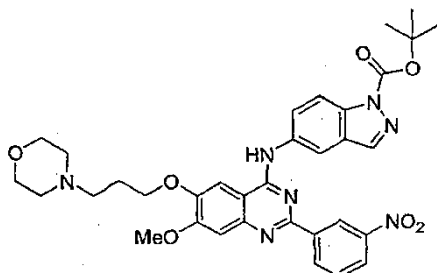
Ejemplo 157

5-(6-Hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



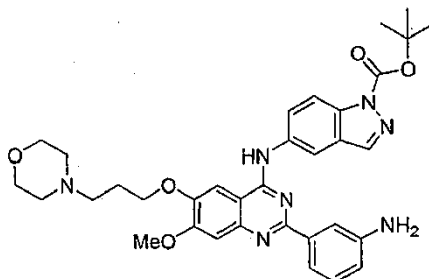
- 20 A una suspensión de 5-(6-acetoxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,150 g, 2,0mmol) en MeOH (100 ml) se añadió solución acuosa de NH₄OH al 28% (0,7 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. El sólido se recogió por filtración y se secó con vacío para dar el 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,800 g, 1,51 mmol, 75%).
25 Tiempo de retención por HPLC 6,57 min.

Ejemplo 158

5-(7-Metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Una mezcla de 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 1,32 mmol), 4-(3-cloropropil)morfolina (0,32 g, 1,96 mmol) y K_2CO_3 (1,33 g, 9,62 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y los productos volátiles se separaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 de 97:3 a 94:6 a 90:10) para dar el compuesto deseado 5-(7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. Tiempo de retención por HPLC (5,76 min).

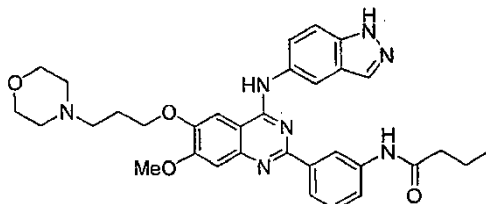
10 Ejemplo 159

5-(2-(3-Aminofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una mezcla de 5-(7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (0,215 g) en MeOH (60 ml) se añadió Pd/C (0,21 g) y NH_4CO_2 (0,21 g). La mezcla se calentó a 60°C durante 40 min, tras lo cual se añadió una porción adicional de NH_4CO_2 (0,095 g), se continuó calentando durante 20 minutos adicionales. La mezcla se filtró para separar el Pd/C y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (300 ml) y se lavó con agua y salmuera. La mezcla se secó (Na_2SO_4) y los productos volátiles se separaron a vacío. El material se combinó con un experimento idéntico usando 0,2 g y el residuo se sometió a TLC preparativa (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH 9:1) para dar el producto deseado 5-(2-(3-aminofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. Tiempo de retención por HPLC 4,67 min.

Ejemplo 160

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



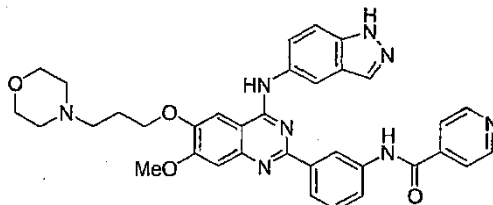
25 A una solución de 5-(2-(3-aminofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,076 g, 0,121 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml), se añadieron DIEA (0,040 g, 0,30 mmol) y cloruro de butirilo (0,026 g). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 (15 ml), se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se filtró.

30 El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (3 ml) y se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con Et_2O y hexano. El sólido se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida

(0,066 g, 0,110 mmol, 91%). MS 596,3 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,60 min.

Ejemplo 161

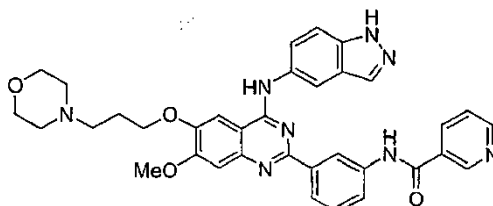
N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)isonicotinamida



- 5 A una solución de 5-(2-(3-aminofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,064 g, 0,102 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml), se añadieron DIEA (0,041 g, 0,32 mmol) y cloruro de isonicotinoilo (0,022g, 0,123 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (15 ml), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró.
- 10 El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (3 ml) y se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con Et₂O y hexano. El sólido se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)isonicotinamida (0,073 g, 0,098 mmol, 96%). MS 631,3 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 3,94 min.

Ejemplo 162

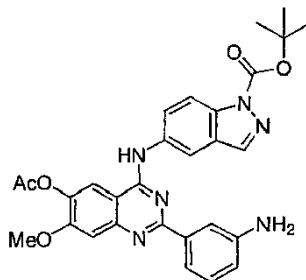
- 15 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



- 20 A una solución de 5-(2-(3-aminofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,035 g, 0,056 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml), se añadieron DIEA (0,036 g, 0,28 mmol) e hidrocloreuro del cloruro de isonicotinoilo (0,013 g, 0,073 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂ CHCl₃:MeOH 9:1).
- El material bruto se recogió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió TFA (2,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con Et₂O y se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida. MS 631,7 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 3,779 min.

Ejemplo 163

5-(6-Acetoxi-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

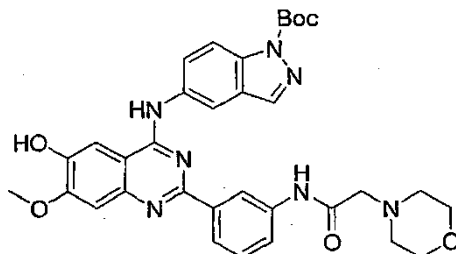


- 30 A una mezcla de 5-(6-acetoxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,40 g, 0,70 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Pd/C (0,15 g) en atmósfera de N₂. La mezcla después se agitó en atmósfera de H₂ (presión con balón) durante 48 h at t.a. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con MeOH. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto deseado 5-(6-acetoxi-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,23 g, 0,43 mmol, 61%). Tiempo de retención

por HPLC 5,748 min.

Ejemplo 164

5-(6-Hidroxi-7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



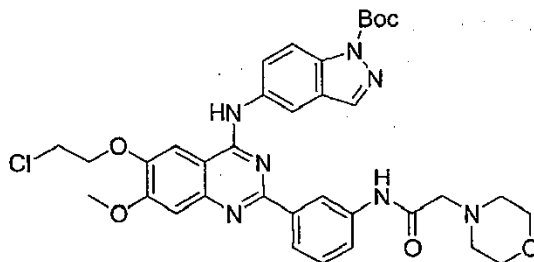
- 5 A una solución de 5-(6-acetoxi-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,538 g, 0,995 mmol) en EtOAc:THF (80 ml:20 ml) se añadió solución sat. de NaHCO₃ (30 ml) seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h, tras lo cual se añadió una parte alícuota adicional de cloruro de 2-cloroacetilo (0,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h adicionales. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 50% (2x50 ml), agua (2x100 ml) y salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío.

La mezcla bruta se disolvió en DMF/THF (10 ml 1:1 v/v) y se añadió morfolina (1,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, tras lo cual se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío.

- 15 El residuo se recogió en MeOH (50 ml) y se añadió NH₄OH al 28% (0,8 ml). La mezcla posterior se agitó a t.a. durante 24 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío para dar el 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,330 g, 0,527 mmol, 53% en tres etapas). Tiempo de retención por HPLC 5,181 min.

Ejemplo 165

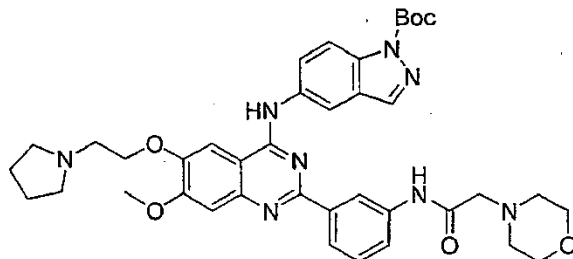
- 20 5-(6-(2-Cloroetoxi)-7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 25 Una mezcla de 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,330 g, 0,527 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,287 g, 2,00 mmol) y K₂CO₃ (0,330 g, 2,39 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se diluyó con agua (200 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se recogió en EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (1x100 ml) y salmuera (1x100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el 5-(6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo que se usó sin más purificación (0,300 g, 0,436 mmol, 83%). Tiempo de retención por HPLC 5,842 min.

Ejemplo 166

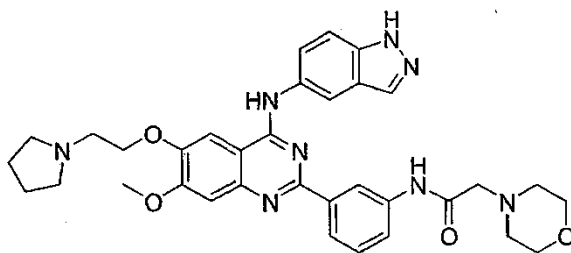
5-(7-Metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 5 A una mezcla de 5-(6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,280 g, 0,407 mmol) en DMF (2 ml) y THF (3 ml) se añadió pirrolidina (0,8 ml). La mezcla resultante se calentó a 85°C durante 2 h, tras lo cual se dejó enfriar a t.a., los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió en hielo-agua (200 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se sometió a TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 83:17) para dar el 5-(7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,085 g, 0,118 mmol, 29%). Tiempo de retención por HPLC 3,81 minutos.

Ejemplo 167

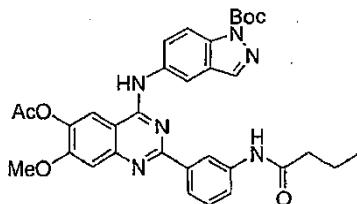
N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida



- 15 A una mezcla de 5-(7-metoxi-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,085 g, 0,118 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió TFA (6 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1,25 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida (0,090 g, 0,112 mmol, 95%). MS 623,2 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 3,806 min.

Ejemplo 168

5-(6-Acetoxi-2-(3-butiramidofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

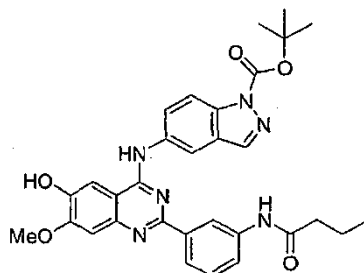


- 25 A una solución de 5-(6-acetoxi-2-(3-anilnofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,51 g, 4,65 mmol) y DIEA (3,08 ml, 17,7 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió cloruro de butirilo (0,72 g, 6,76 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 84 h tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó con vacío (1,32 g). El filtrado se concentró a vacío y después de trituración con agua dio un producto adicional (1,0 g). La combinación de los dos sólidos dio el 5-(6-acetoxi-2-(3-butiramidofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,32 g, 3,80 mmol, 82%). Tiempo de retención por HPLC 7,079 min.

30

Ejemplo 169

5-(2-(3-Butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

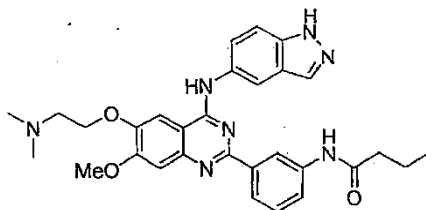


- 5 A una mezcla de 5-(6-acetoxi-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,205 g, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió DIEA (0,180 g, 1,4 mmol) y cloruro de butirilo (0,055 g, 0,52 mmol) respectivamente. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y se recogió en CH_2Cl_2 (60 ml), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío.

- 10 El residuo se recogió en MeOH (40ml) y se añadió NH_4OH al 28% (0,25 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et_2O para dar el 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,130 g, 0,24 mmol, 63%). Tiempo de retención por HPLC 6,49 min.

Ejemplo 170

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)butiramida

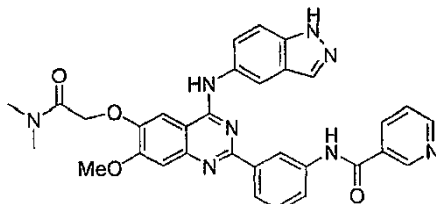


- 15 A una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,102 g, 0,168 mmol), hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,053 g, 0,37 mmol) y K_2CO_3 (0,090 g, 0,65 mmol) en DMF (2,5 ml) se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se concentró a vacío. El residuo se sometió a TLC preparativa (SiO_2 , CH_2Cl_2 9:1).

- 20 Después de aislarlo, el producto se recogió inmediatamente en CH_2Cl_2 (1 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3,5 h, los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et_2O y se secó con vacío para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)butiramida. MS 540,5 (M+1). (Tiempo de retención por HPLC 4,55 min.)

Ejemplo 171

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



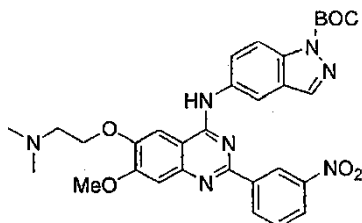
- 25 Una mezcla de 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)-fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,106 g, 0,175 mmol), 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,051 g, 0,418 mmol) y K_2CO_3 (0,053 g, 0,383 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se sometió a TLC preparativa (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH 9:1).

- 30 El producto anterior se recogió en CH_2Cl_2 (3 ml) y se añadió TFA (2,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et_2O y se secó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 10-35-95) para dar el producto deseado N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-

(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)nicotinamida (0,021 g, 35,7 μ mol, 20%). MS 589,3 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,31 min.

Ejemplo 172

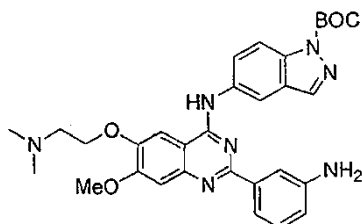
5-(6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Una mezcla de 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,475 g, 0,898 mmol), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,28 g, 1,94 mmol) y K_2CO_3 (1,18 g, 2,54 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 85°C durante 3 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió en $CHCl_3/MeOH$. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , $CHCl_3/MeOH$ 93:7 y después 90:10) para dar el 5-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,087g, 0,145 mmol, 16%). MS 600,4 (M+1).

Ejemplo 173

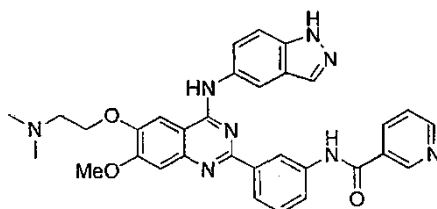
5-(2-(3-Aminofenil)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Una mezcla de 5-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxi-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,085 g, 0,142 mmol) y Pd/C al 10% (0,100 g) en MeOH (20 ml) se hidrogenó a t.a. usando un balón cargado con hidrógeno gaseoso. La reacción se calentó a 55°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® lavando con MeOH. El filtrado se concentró a vacío para dar el 5-(2-(3-aminofenil)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,065 g, 0,128 mmol, 90%). Tiempo de retención por HPLC 3,42 min.

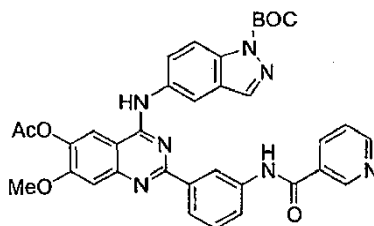
Ejemplo 174

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



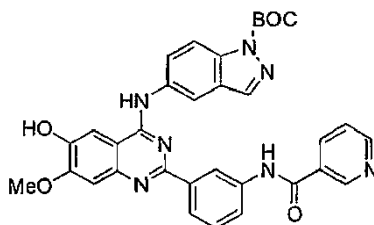
25 A una mezcla de 5-(2-(3-aminofenil)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,067 g, 0,142 mmol) y di-isopropiletanamina (0,075 g, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió cloruro de nicotinoilo (0,032 g, 0,18 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 8 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y se trató con TFA (2,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con Et_2O y CH_2Cl_2 . La purificación se llevó a cabo usando HPLC preparativa (método 10-35-90) para dar la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)nicotinamida. (0,017g, 29,6 μ mol, 21%). MS 575,3 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 3,81 min.

Ejemplo 175

5-(6-Acetoxy-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

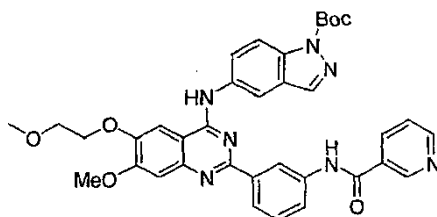
5 A una mezcla de 5-(6-acetoxy-2-(3-aminofenil)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,230 g, 0,43 mmol) y *di*-isopropiletilamina (0,180 g, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió cloruro de nicotinoilo (0,097 g, 0,54 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 6 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para dar el 5-(6-acetoxy-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,168 g, 0,26 mmol, 60%). Tiempo de retención por HPLC 5,924 min.

10 Ejemplo 176

5-(6-Hidroxi-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 A una suspensión de 5-(6-acetoxy-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,163 g, 0,299 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió solución acuosa de NH₄OH (0,12 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et₂O y se secó con vacío para dar el 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,102 g, 0,188 mmol, 63%). Tiempo de retención por HPLC 5,04 min.

Ejemplo 177

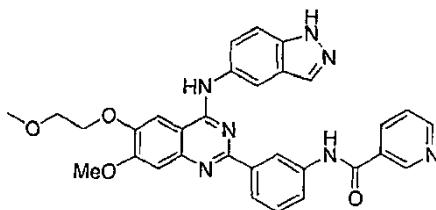
5-(7-Metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Una solución de 5-(6-hidroxi-7-metoxi-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,108 g, 0,179 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,054 g, 0,389 mmol) y K₂CO₃ (0,052 g, 0,449 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para dar el 5-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. El material se llevó directamente a la siguiente etapa. Tiempo de retención por HPLC 5,802 min.

25

Ejemplo 178

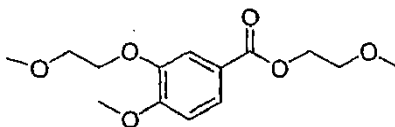
N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida



- 5 Una solución de 5-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(nicotinamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en CH_2Cl_2 (15 ml) y TFA (2,2 ml) se agitó a t.a. durante 1 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con Et_2O para dar la sal de trifluoroacetato de la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)nicotinamida (0,086 g, 0,127 mmol, 71% en dos etapas). MS 562,4 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,92 min.

Ejemplo 179

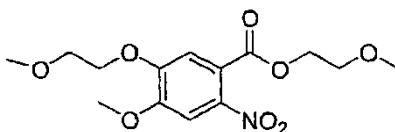
- 10 4-Metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzoato de 2-metoxietilo



- 15 A una mezcla de ácido 3-hidroxi-4-metoxi-benzoico (9,6g, 57,1 mmol) en DMF (110 ml) enfriada a 0°C en atmósfera de N_2 se añadió lentamente K_2CO_3 . La mezcla se agitó durante 30 minutos tras lo cual se añadió lentamente éter de 2-bromoetilo y metilo (10,7 ml, 114,2 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y después a 80°C durante 12 horas, tras lo cual se añadió otra porción de éter de 2-bromoetilo y metilo (8,0 ml, 85,7 mmol). Se continuó calentando durante 2 h., tras lo cual la TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua. La mezcla se extrajo con EtOAc:hexano (4:1 v/v, 3x300 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1x 300 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzoato de 2-metoxietilo como un aceite de color oscuro. (15,05 g, 52,9 mmol, 93%). MS 307,3 (M+Na). Tiempo de retención por HPLC 5,80 min.
- 20

Ejemplo 180

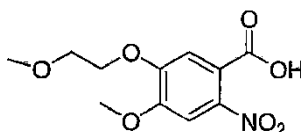
4-Metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de 2-metoxietilo



- 25 A una solución de 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzoato de 2-metoxietilo (15,05 g, 52,9 mmol) en AcOH (54 ml) en atmósfera de N_2 se añadió HNO_3 conc. (13,5 ml) en una porción. La reacción se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (aproximadamente 800 ml) y se extrajo con EtOAc (2x400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 200 ml) y salmuera (1x 200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con heptano (2x300 ml) para separar el AcOH residual dando el 4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de 2-metoxietilo en forma de un aceite de color oscuro. (15,5 g, 47,1 mmol, 89%).
- 30 Tiempo de retención por HPLC 6,24 min.

Ejemplo 181

Ácido 4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoico

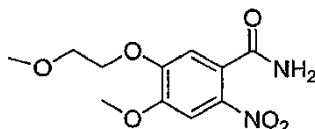


- 35 A una solución de 4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de 2-metoxietilo (5,0 g, 15,2 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió NaOH 2 N (40 ml, 76,0 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con CH_2Cl_2 (1x100 ml). La capa acuosa se acidificó a pH=1 usando HCl 1 N (empezó a precipitar

un sólido y este se disolvió por adición de EtOAc). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el ácido 4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoico en forma de un sólido blanquecino (3,55 g, 12,4 mmol, 86%). Tiempo de retención por HPLC 4,94 min.

5 Ejemplo 182

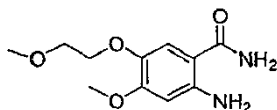
4-Metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzamida



A una solución de ácido 4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoico (3,35 g, 12,4 mmol) en atmósfera de N_2 en THF anhidro (50 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,25 ml, 1,7 eq. 25,5 mmol) y dos gotas de DMF. La mezcla se agitó a t.a. durante 30 minutos, tras lo cual se añadieron dos gotas más de DMF y se continuó agitando a t.a. durante 1 h. Los análisis por Tlc y HPLC indicaron la formación completa del cloruro de ácido intermedio y la mezcla se concentró a vacío para dar el cloruro de ácido intermedio en forma de un sólido amarillo. El sólido se disolvió en THF anhidro (50 ml) y a esta solución se añadió una solución saturada de NH_3 en THF (15 ml) mediante una cánula. Empezó a formarse un precipitado y se continuó agitando a t.a. durante 12 h. La mezcla se concentró a vacío para dar la 4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzamida en forma de un sólido blanquecino. (4,5 g, contiene algo de NH_4Cl , la mezcla se llevó directamente a la siguiente etapa). Tiempo de retención por HPLC 8,55 min.

Ejemplo 183

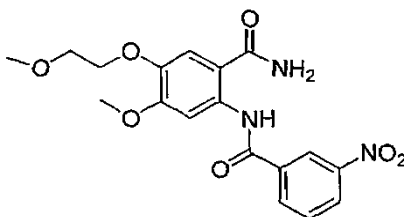
2-Amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida



Una mezcla de 4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzamida (4,5 g, contiene algo de NH_4Cl) y Pd/C al 10% (aproximadamente 0,5g) en DME (200 ml) y MeOH (200 ml) se hidrogenó con un balón de H_2 a t.a. durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a vacío para dar la 2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida en forma de un sólido blanquecino (2,8 g, 11,6 mmol). Tiempo de retención por HPLC 2,80 min.

25 Ejemplo 184

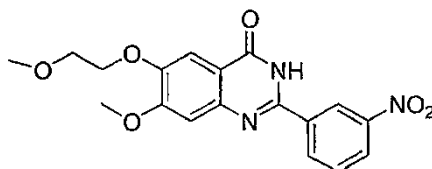
4-Metoxi-5-(2-metoxietoxi)-(3-nitrofenil)aminobenzamida



A una mezcla de 2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida (1,78 g, 7,40 mmol) y piridina (2,40 ml, 29,6 mmol) en CHCl_3 (40 ml) se añadió cloruro de 3-nitrobenzoilo (1,44 g, 7,8 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h tras lo cual la mezcla se concentró a vacío para dar el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 185

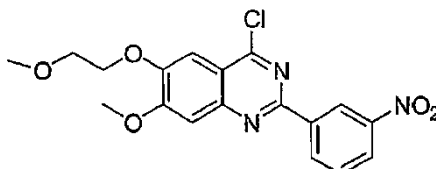
7-Metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin4(3H)-ona



- El producto bruto de la etapa previa (7,4 mmol teóricamente) se recogió en NaOH 2 N (40 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se neutralizó hasta pH=7 con HCl 6 y 1 N. Después de neutralizar apareció un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con Et₂O. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x50 ml) para separar cualquier agua residual y se secó con alto vacío para dar la 7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanquecino (2,60 g, 7,00 mmol, 95% en dos etapas). Tiempo de retención por HPLC 6,2 min.

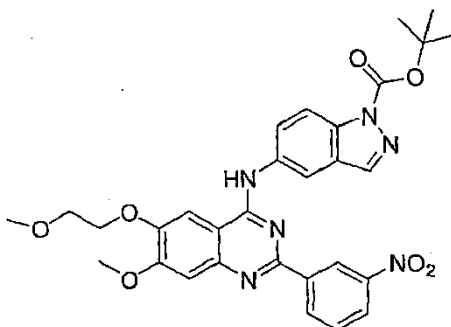
Ejemplo 186

4-Cloro-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolina



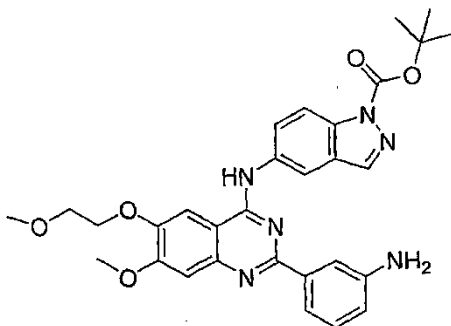
- 10 A una suspensión de 7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,65 g, 4,46 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,3 ml, 14,7 mmol) y 2 gotas de DMF. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, tras lo cual la mezcla se concentró a vacío, se recogió en CHCl₃ (100 ml) y se lavó con solución sat. de NaHCO₃ (3x 50 ml), agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar la 4-cloro-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolina (1,18 g, 3,03 mmol, 68%).
- 15 Tiempo de retención por HPLC 9,55 min.

Ejemplo 187

5-(7-Metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 20 Una mezcla de 4-cloro-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolina (0,500 g, 1,28 mmol) y 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato (0,314 g, 1,34 mmol) en isopropanol (30 ml) se calentó a 95°C durante 30 minutos y a 95°C durante 8 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y el sólido se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con isopropanol y Et₂O, se trituroó con CH₂Cl₂ y EtOAc y se secó a vacío para dar el 5-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,560 g, 0,955 mmol, 71%). MS 587 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 7,21 min.

Ejemplo 188

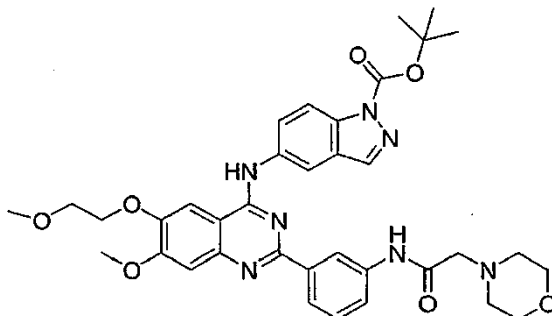
5-(2-(3-Aminofenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

- Una mezcla de 5-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-nitrofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,560 g, 0,95 mmol) y Pd/C al 10% (aproximadamente 0,1 g) en DME (100 ml) y MeOH (100 ml) se hidrogenó

con un balón de H₂ a t.a. durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a vacío para dar 5-(2-(3-aminofenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanquecino (0,510 g, 0,92 mmol, 97%). Tiempo de retención por HPLC 5,62 min.

Ejemplo 189

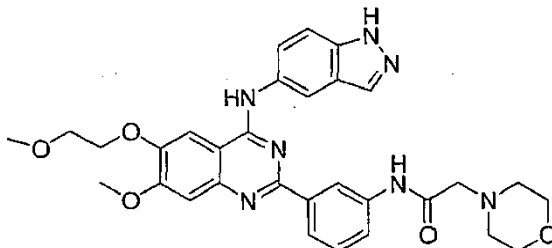
- 5 5-(7-Metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Una mezcla de ácido 2-morfolinoacético (0,034g, 0,24 mmol), DIEA (0,165 ml, 0,94 mmol) y PyBOP® (0,125 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a t.a. durante 10 minutos, tras lo cual se añadió a una solución de 5-(2-(3-aminofenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,260 g, 0,47 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Posteriormente se agitó a t.a. durante 1 h, tras lo cual se añadieron partes alícuotas adicionales de ácido 2-morfolinoacético (0,034 g, 0,24 mmol) y PyBOP® (0,125 g, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche, tras lo cual la mezcla se concentró a vacío y se llevó directamente a la siguiente etapa. Tiempo de retención por HPLC 5,35 min.

15 Ejemplo 190

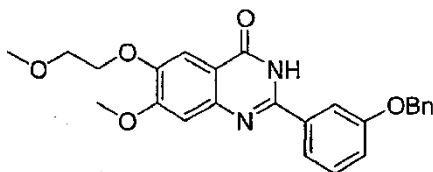
N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida



- 20 A una suspensión de 5-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-2-(3-(2-morfolinoacetamido)fenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. (0,321 g, 0,47 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1,5 h, tras lo cual se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (método 10-35-90) para dar la sal de trifluoroacetato de la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida (0,141g, 0,202 mmol, 43% en dos etapas). MS 584 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,40 min.

Ejemplo 191

- 25 2-(3-(benciloxi)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4(3H)-ona



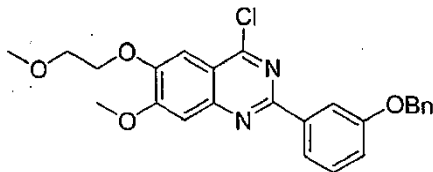
A una mezcla de 2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzamida (2,20 g, 9,16 mmol) y cloruro de 3-(benciloxi)benzoilo (2,50 g, 10,1 mmol) en CHCl₃ (50 ml) se añadió piridina 2,9 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío.

- 30 El residuo se recogió en NaOH 2 N (60 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se neutralizó con HCl 1 N hasta pH=7. La mezcla se dejó reposar durante 2 h tras lo cual el precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó con alto vacío para dar la 2-(3-(benciloxi)-fenil)-7-metoxi-6-(2-

metoxietoxi)quinazolin-4(3H)-ona (3,28 g, 7,58 mmol, 83%). MS 433 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 7,41 min.

Ejemplo 192

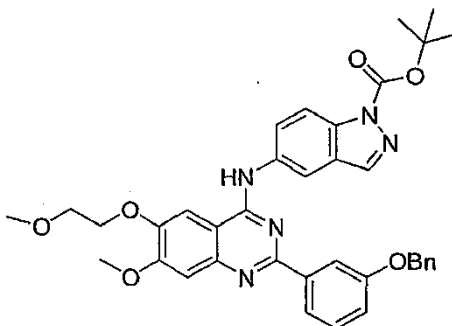
2-(3-(Benciloxi)fenil)-4-cloro-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina



- 5 A una suspensión de 2-(3-(benciloxi)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4(3H)-ona (3,28g, 7,58 mmol) en CH₂Cl₂ (100ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,20 ml, 24,8 mmol) y 2 gotas de DMF. La mezcla se agitó a t.a. durante 6 h. Se añadió una parte alícuota adicional de cloruro de oxalilo (1,20 ml, 13,5 mmol). Se continuó agitando a t.a. durante la noche, tras lo cual la mezcla se concentró a vacío, se recogió en CHCl₃ (100 ml) y se lavó con solución sat. de NaHCO₃ (3x 50 ml), agua (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar la 2-(3-(benciloxi)fenil)-4-cloro-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina (1,52 g, 3,37 mmol), 45%). MS 451 (M+1 patrón de isótopo de Cl). Tiempo de retención por HPLC 10,84 min. (método 10-95-13).

Ejemplo 193

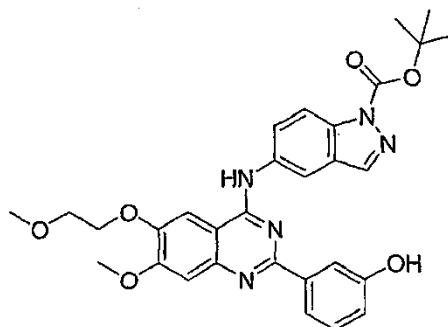
5-(2-(3-(Benciloxi)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Una mezcla de 2-(3-(benciloxi)fenil)-4-cloro-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina (1,55 g, 3,44 mmol) y 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,842 g, 3,61 mmol) en isopropanol (100 ml) se calentó a 95°C durante 2 h, tras lo cual se añadió una parte alícuota adicional de 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,43 mmol). Se continuó agitando a 95°C durante 3 h adicionales, tras lo cual se añadió una tercera parte alícuota de 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,22 mmol). Se continuó agitando a 95°C durante 1 h adicional tras lo cual la mezcla se dejó enfriar a t.a. y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con isopropanol y se secó con vacío para dar el 5-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,35 g, 3,44 mmol, 100%). MS 648 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 7,79 min.

Ejemplo 194

- 25 5-(2-(3-Hidroxifenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

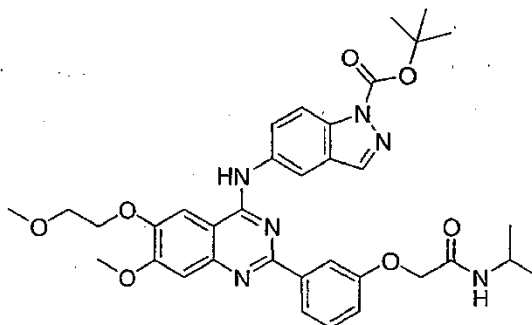


Una suspensión de 5-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,70 g, 4,17 mmol) en MeOH (400 ml) y DME (200 ml) se añadió Pd/C (10%, húmedo, 0,500 g) en atmósfera de N₂. El N₂ se intercambió por H₂ y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (presión con balón) durante la

noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a vacío para dar el 5-(2-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,25 g, 4,04 mmol, 97%). MS 558 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 6,44 min.

Ejemplo 195

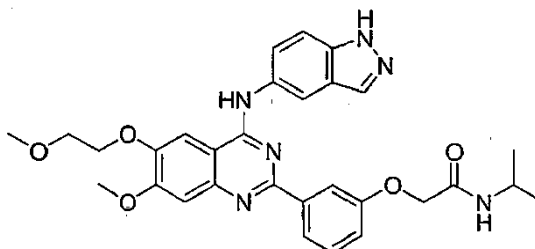
- 5 5-(2-(3-(2-(Isopropilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 A una solución de 5-(2-(3-hidroxifenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi) quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,400 g, 0,72 mmol) y 2-cloro-N-isopropilacetamida (0,107g, 0,79 mmol) en DMF (16 ml) se añadió K₂CO₃ (0,297g, 1,44 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 72 h. La mezcla se concentró a vacío y se llevó directamente a la siguiente etapa. Tiempo de retención por HPLC 6,76 min.

Ejemplo 196

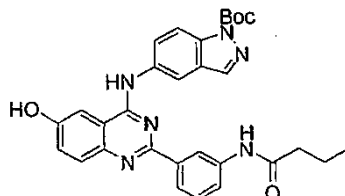
2-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxoay)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida



- 15 El 5-(2-(3-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto de la etapa anterior se recogió en CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y una parte del residuo se purificó por HPLC preparativa (métodos 10-35-90, 10-30-90, 0-15-90, 5-20-90 y 20-40-90) para dar la 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida (0,039 g, 68,4 μmol). MS 557 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,48 min.

Ejemplo 197

5-(2-(3-Butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

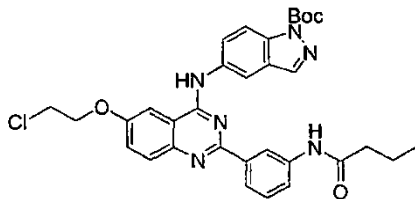


- 25 A una solución de 5-(6-acetoxi-2-(3-aminofenil)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,57 g, 1,12 mmol) y DIEA (0,65 g, 5,03 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de butirilo (0,180 g, 1,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los productos volátiles se separaron a presión reducida y el residuo se tritó con agua produciendo la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó con vacío. El sólido se suspendió en metanol anhidro (50 ml) y se añadió hidróxido amónico al 28% (0,9 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los productos volátiles se separaron a presión reducida y el residuo después de triturar con éter dio el 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,354 g, 0,66 mmol, 59% en dos etapas). Tiempo

de retención por HPLC 6,342 min.

Ejemplo 198

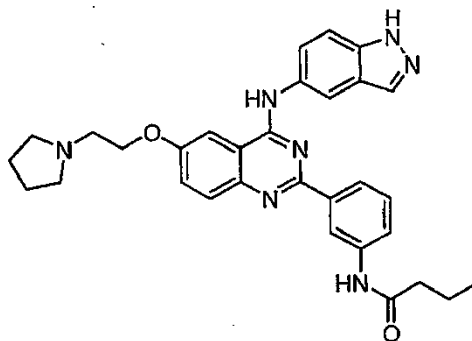
5-(2-(3-Butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 A una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato (1,50 g, 2,79 mmol) y carbonato potásico (1,64 g, 11,8 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se añadió 1-bromo-2-cloroetano (1,6 g, 11,2 mmol). Posteriormente la mezcla se calentó a 85°C durante 4 h, tras lo cual se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua. Precipitó un sólido que se recogió por filtración y se secó con vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,94 g, 1,56 mmol, 60%). Tiempo de retención por HPLC 7,479.

Ejemplo 199

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida

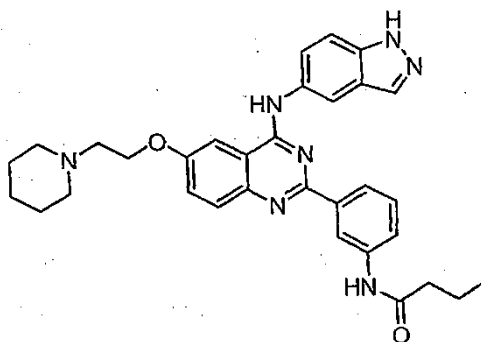


- 15 A una solución de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,170 g, 0,282 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió pirrolidina (0,5 ml). Posteriormente la mezcla se calentó a 80°C durante 1,5 h tras lo cual se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (100 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó con vacío. El precipitado se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:1).

- 20 El sólido purificado se recogió en HCl (4 M en 1,4 dioxano, 2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. Los productos volátiles se separaron a vacío para dar la sal de dihidrocloruro de la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,120 g, 0,198 mmol, 70% en dos etapas). MS 536 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,61 min.

Ejemplo 200

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida



- 25 A una solución de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,174 g, 0,290 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió piperidina (0,5 ml). Posteriormente la mezcla se calentó a 80°C durante 1,5 h tras lo cual se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (100 ml). Se formó un precipitado que se

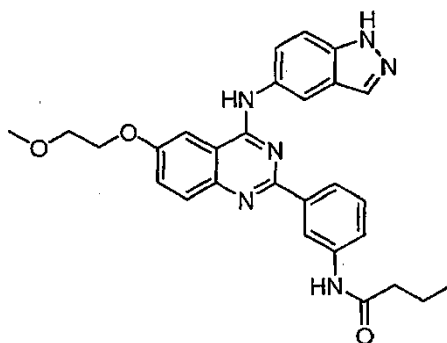
recogió por filtración y se secó con vacío. El precipitado se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:1).

El sólido purificado se recogió en HCl (4 M en 1,4 dioxano, 2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. Los productos volátiles se separaron a vacío para dar la sal de dihidrocloruro de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,085 g, 0,137 mmol, 47% en dos etapas). MS 550 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,67 min.

5

Ejemplo 201

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



Una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,167 g, 0,31 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,118 g, 0,85 mmol) y K₂CO₃ (0,172 g, 1,25 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se vertió en agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración, se secó con vacío y se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5).

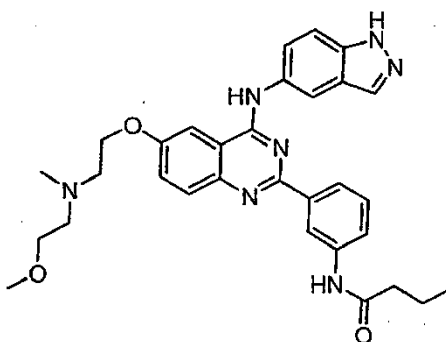
10

El sólido purificado se recogió en HCl (4 M en 1,4 dioxano, 30 ml) y se agitó a t.a. durante 4,5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et₂O para dar el hidrocloreto de la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,091 g, 0,171 mmol, 55% en dos etapas). MS 497 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,547 min.

15

Ejemplo 202

N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



A una solución de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,250 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 2-metoxi-N-metiletanamina (0,5 ml). La mezcla posteriormente se calentó a 75°C durante 1,5 h tras lo cual se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (100 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó con vacío. El precipitado se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 8:1). Se aislaron y combinaron dos compuestos.

20

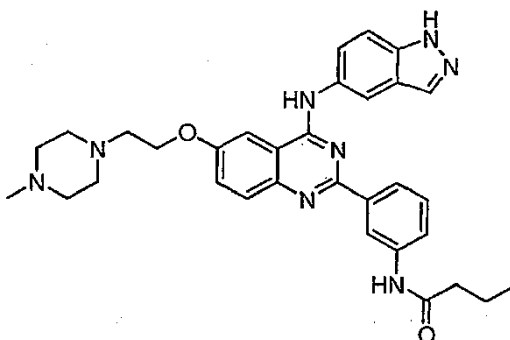
Los compuestos combinados se recogieron en CH₂Cl₂ (2 ml) y HCl (4 M en 1,4 dioxano, 25 ml) y se agitó a t.a. durante 7 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ y Et₂O. El sólido se secó con vacío para dar la sal de dihidrocloruro de la N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,100 g, 0,160 mmol, 64% en dos etapas). MS 554 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,52 min.

25

30

Ejemplo 203

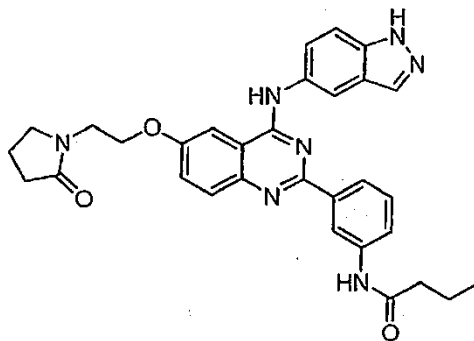
N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida



- 5 A una solución de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,250 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,5 ml). La mezcla posteriormente se calentó a 85°C durante 2 h tras lo cual se añadió una parte alícuota adicional de 1-metilpiperazina (0,2 ml). Se continuó calentando a 85°C durante 1,5 h adicionales, tras lo cual la mezcla se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (100 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó con vacío. El precipitado se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1) para dar dos compuestos.
- 10 Los compuestos combinados se recogieron en CH₂Cl₂ (2 ml), se añadió TFA (4 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 h, tras lo cual los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se neutralizó con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con THF (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se purificaron por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1). El compuesto purificado se recogió en CH₂Cl₂ (2 ml) y HCl (4 M en 1,4 dioxano, 10 ml) y se agitó a t.a. durante 4 h. Los productos
- 15 volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituroó con Et₂O, se filtró y se secó con vacío para dar la sal de dihidrocloruro de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,067 g, 0,105 mmol, 42% en dos etapas). MS 565 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,30 min.

Ejemplo 204

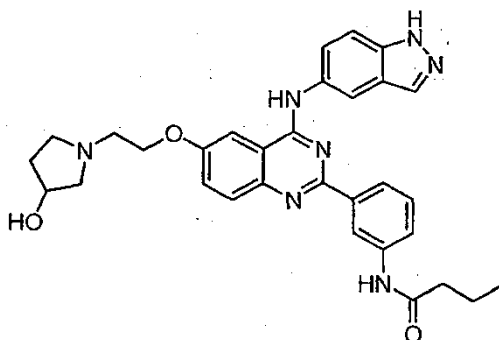
N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida



- 20 Una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,120 g, 0,186 mmol), 1-(2-bromoetil)pirrolidin-2-ona (0,25 g, 1,31 mmol) y K₂CO₃ (0,415 g, 3,0 mmol) en DMF (1,5 ml) se calentó a 75°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se vertió en agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración, se secó con vacío y se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5).
- 25 El sólido purificado se recogió en HCl (4 M en 1,4 dioxano, 30 ml) y se agitó a t.a. durante 4 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ para dar el hidrocloreuro de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,025 g, 0,043 mmol, 23% en dos etapas). MS 550 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,30 min.

Ejemplo 205

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida

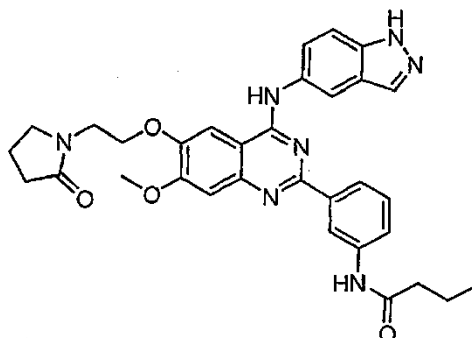


5 A una solución de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-quinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,143 g, 0,240 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió pirrolidin-3-ol (0,5 ml). La mezcla posteriormente se calentó a 75°C durante 1,5 h tras lo cual se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (100 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó con vacío. El precipitado se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH NH₄OH 9:1:0,1).

10 El sólido purificado se recogió en MeOH/CH₂Cl₂ (3 ml 1:1) y se añadió HCl (4 M en 1,4 dioxano, 2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ para dar la sal de dihidrocloruro de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,095 g, 0,153 mmol, 64% en dos etapas). MS 552 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,389 min.

Ejemplo 206

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



15 Una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,200 g, 0,35 mmol), metanosulfonato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo (0,300 g, 1,48 mmol) y K₂CO₃ (0,410 g, 2,97 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 75°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se vertió en agua (50-80 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración, se secó con vacío y se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5).

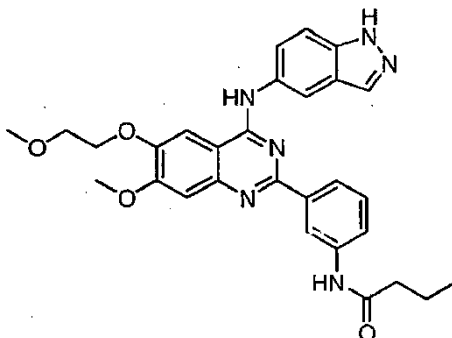
20

El sólido purificado se recogió en CH₂Cl₂/MeOH (3 ml 1:1) y se añadió HCl (4 M en 1,4 dioxano, 30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. Los productos volátiles se separaron a vacío para dar el hidrocloreto de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,108, 0,176 mmol, 50% en dos etapas). MS 580 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,523 min.

25

Ejemplo 207

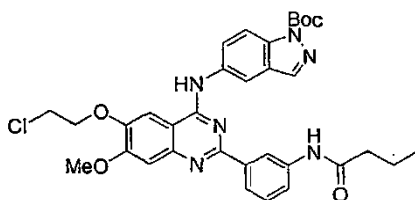
N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida



- 5 Una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,176 g, 0,31 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0,120 g, 0,86 mmol) y K_2CO_3 (0,120 g, 2,8 mmol) en DMSO (1,5 ml) se calentó a 75°C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., tras lo cual se vertió en agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó con vacío.

- 10 El sólido se recogió en CH_2Cl_2 (8 ml) y se añadió HCl (4 M en 1,4 dioxano, 18 ml). La mezcla posteriormente se agitó a t.a. durante 4 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et_2O para dar el hidrocloreto de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,09 g, 0,160 mmol, 52% en dos etapas). MS 527 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 5,71 min.

Ejemplo 208

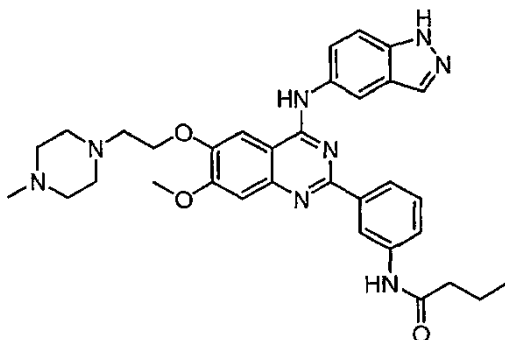
5-(2-(3-Butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 A una mezcla de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,855 g, 1,50 mmol) y carbonato potásico (0,950 g, 6,87 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se añadió 1-bromo-2-cloroetano (0,89 g, 6,20 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 85°C durante 3,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente tras lo cual, se vertió en hielo-agua. Precipitó un sólido que se recogió por filtración y se secó con vacío para dar el 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,864 g, 1,37 mmol, 91%). Tiempo de retención por HPLC 7,694 min.

20

Ejemplo 209

N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-2-il)fenil)butiramida



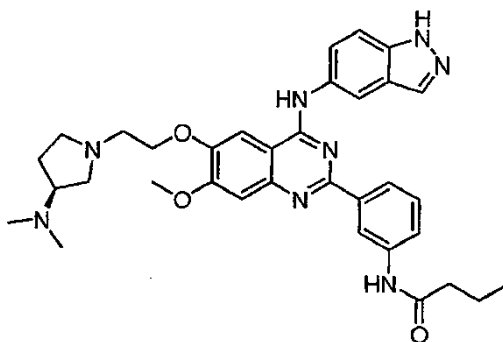
- 25 A una solución de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,170 g, 0,299 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,5 ml). La mezcla posteriormente se calentó a 85°C durante 2,5 h tras lo cual se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (100 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó con vacío. El precipitado se purificó por TLC preparativa (SiO_2 ,

CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1). El compuesto purificado se recogió en CH₂Cl₂ (2 ml) y HCl (4 M en 1,4 dioxano, 10 ml) y se agitó a t.a. durante 4 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó con vacío para dar la sal de dihidrocloruro de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-quinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,085 g, 0,128 mmol, 43% en dos etapas). MS 595 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,337 min.

5

Ejemplo 210

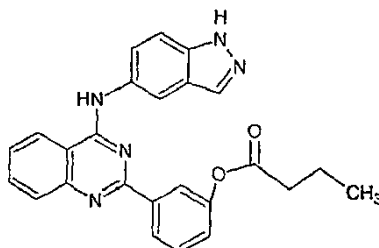
N-(3-(4-(1H-Indazol-5-ilamino)-6-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)butiramida



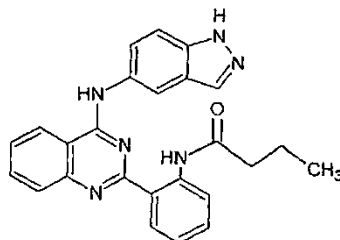
10 A una solución de 5-(2-(3-butiramidofenil)-6-(2-cloroetoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,180 g, 0,300 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,5 ml). La mezcla posteriormente se calentó a 80°C durante 1,5 h tras lo cual se dejó enfriar a t.a. y se vertió en hielo-agua (100 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó con vacío. El precipitado se purificó por TLC preparativa (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 9:1:0,1).

15 El sólido purificado se recogió en HCl (4 M en 1,4 dioxano, 2 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. Los productos volátiles se separaron a vacío para dar la sal de dihidrocloruro de N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-2-il)fenil)butiramida (0,090 g, 0,132 mmol, 44% en dos etapas). MS 609 (M+1). Tiempo de retención por HPLC 4,30 min.

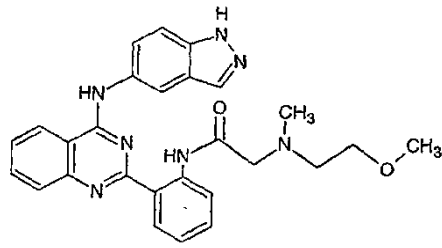
Ejemplo 211



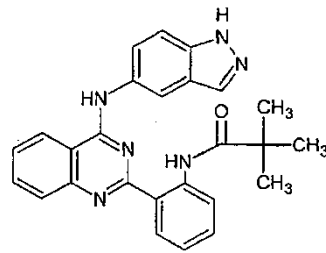
20 Ejemplo 212



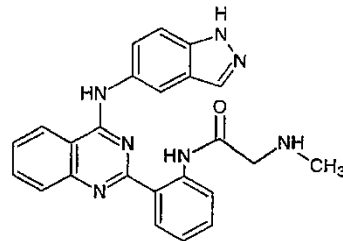
Ejemplo 213



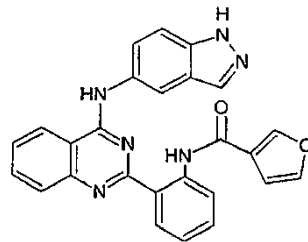
Ejemplo 214



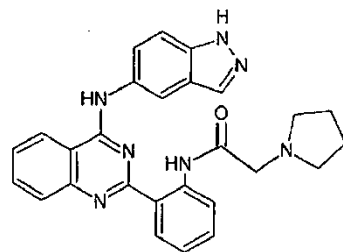
5 Ejemplo 215



Ejemplo 216

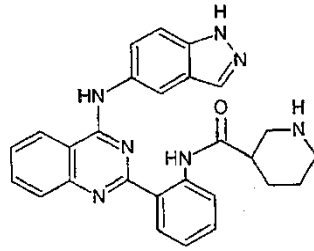


Ejemplo 217

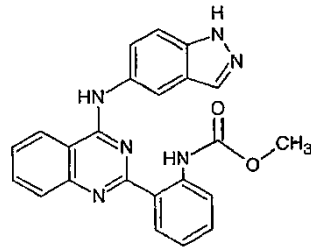


10

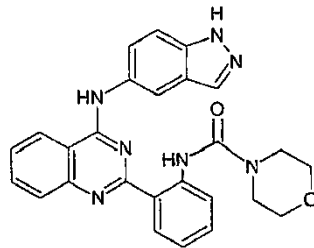
Ejemplo 218



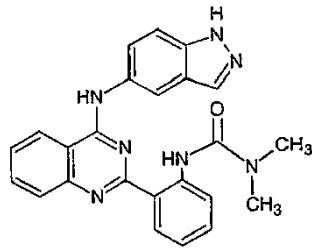
Ejemplo 219



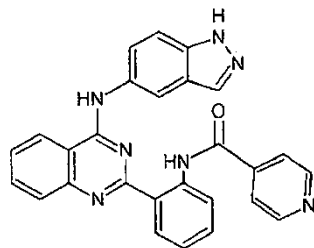
5 Ejemplo 220



Ejemplo 221

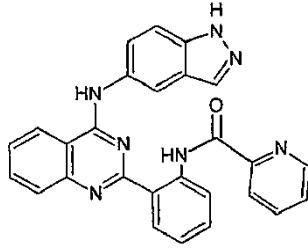


Ejemplo 222

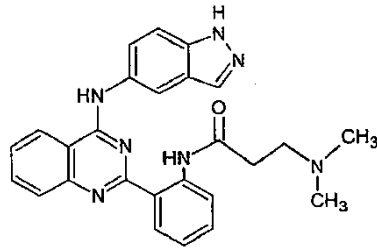


10

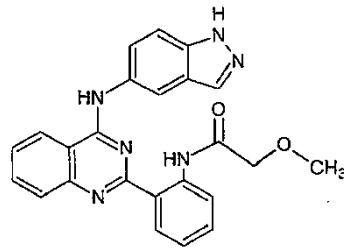
Ejemplo 223



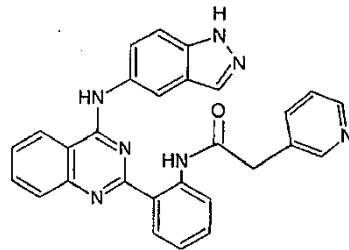
Ejemplo 224



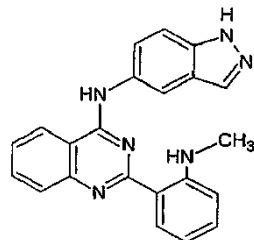
5 Ejemplo 225



Ejemplo 226

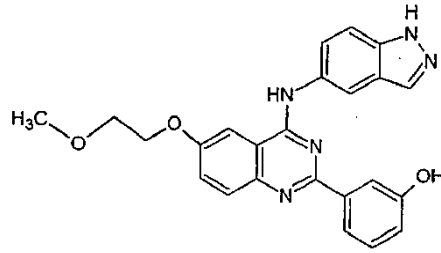


Ejemplo 227

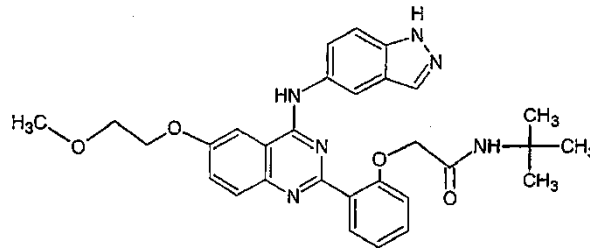


10

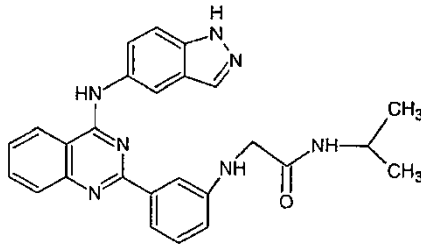
Ejemplo 228



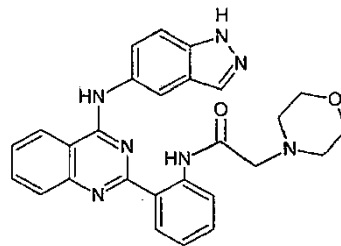
Ejemplo 229



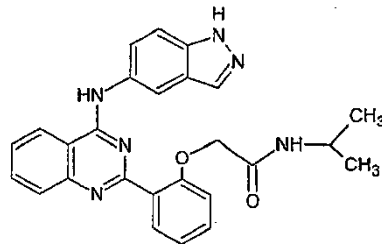
5 Ejemplo 230



Ejemplo 231

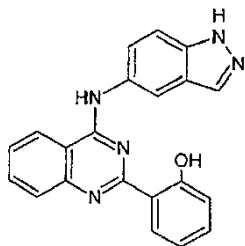


Ejemplo 232

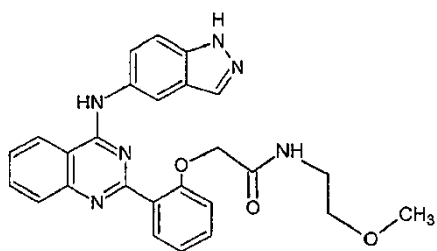


10

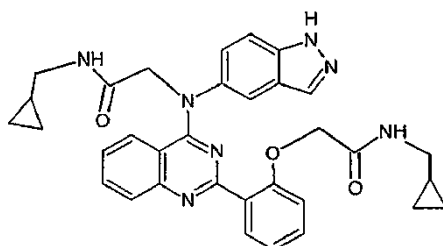
Ejemplo 233



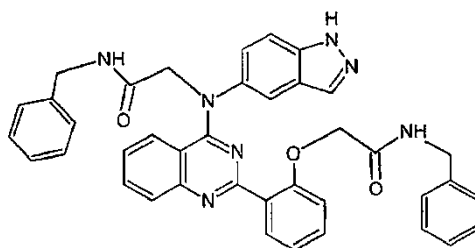
Ejemplo 234



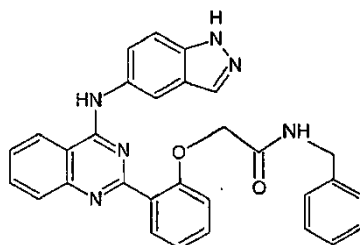
5 Ejemplo 235



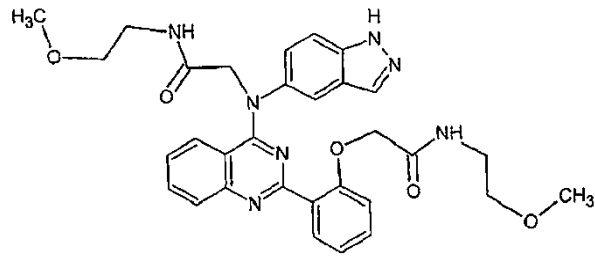
Ejemplo 236



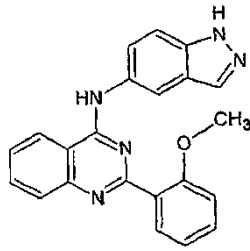
Ejemplo 237



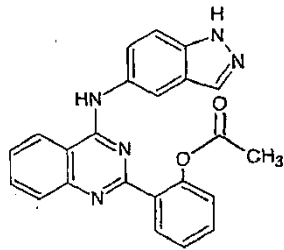
Ejemplo 238



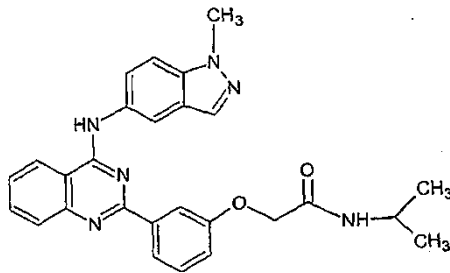
Ejemplo 239



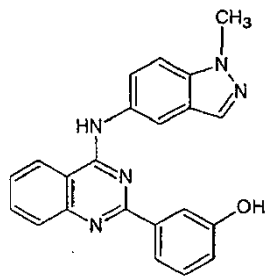
5 Ejemplo 240



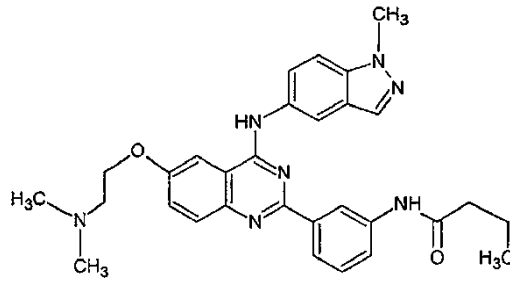
Ejemplo 241



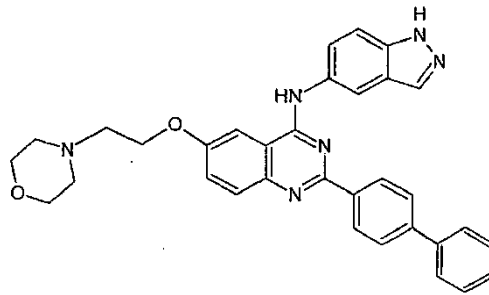
Ejemplo 242



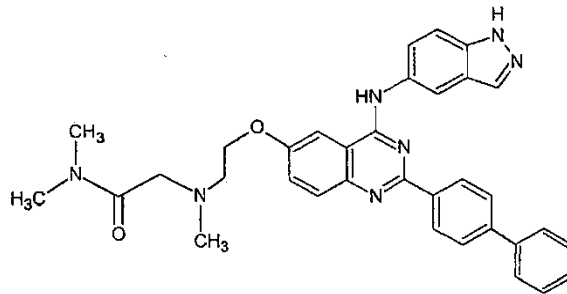
Ejemplo 243



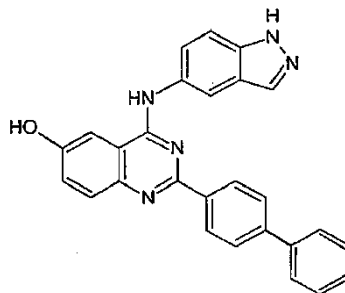
Ejemplo 244



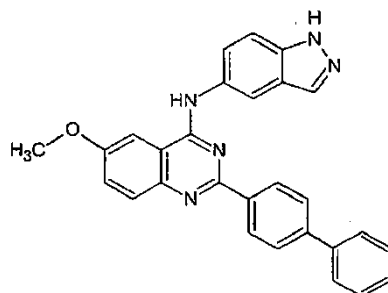
5 Ejemplo 245



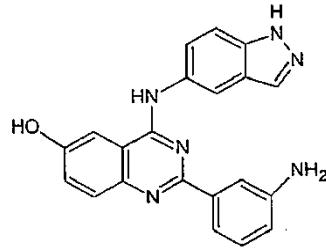
Ejemplo 246



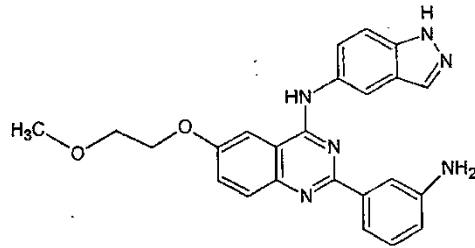
Ejemplo 247



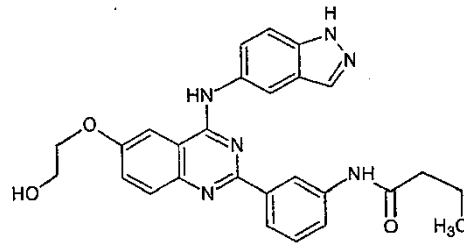
Ejemplo 248



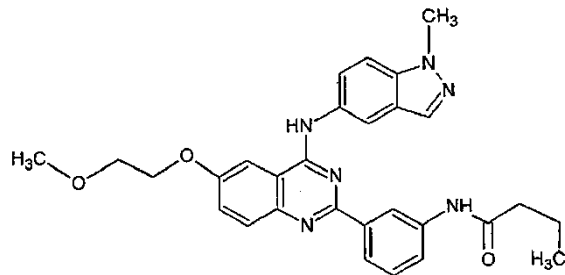
Ejemplo 249



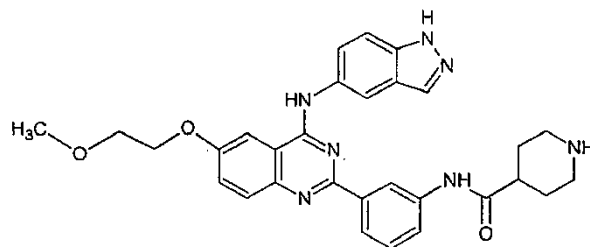
5 Ejemplo 250



Ejemplo 251

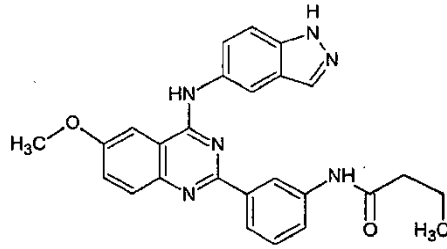


Ejemplo 252

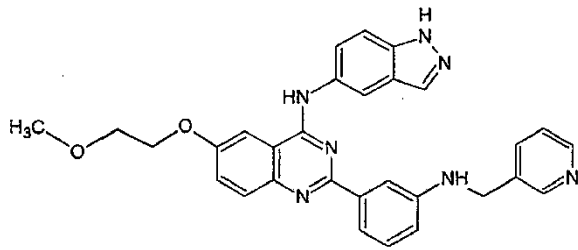


10

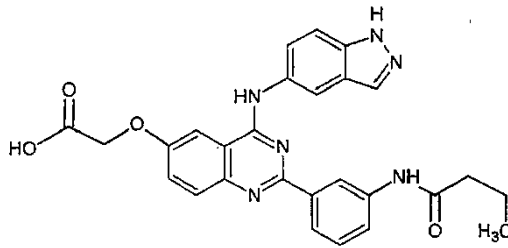
Ejemplo 253



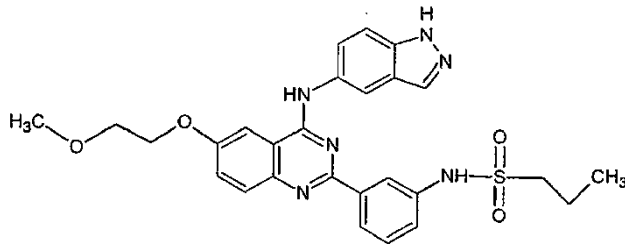
Ejemplo 254



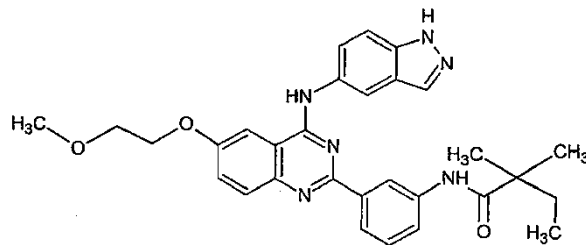
5 Ejemplo 255



Ejemplo 256

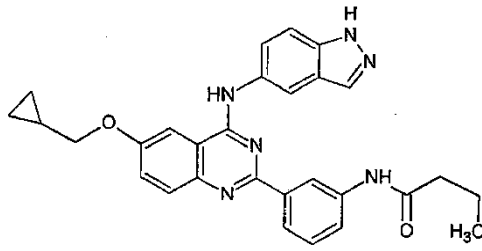


Ejemplo 257

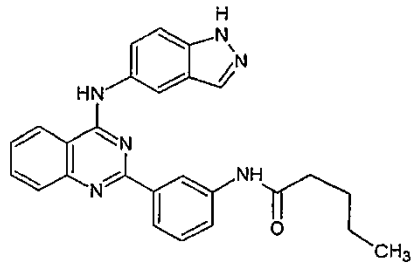


10

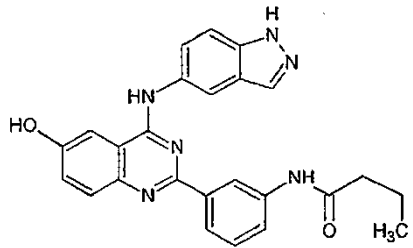
Ejemplo 258



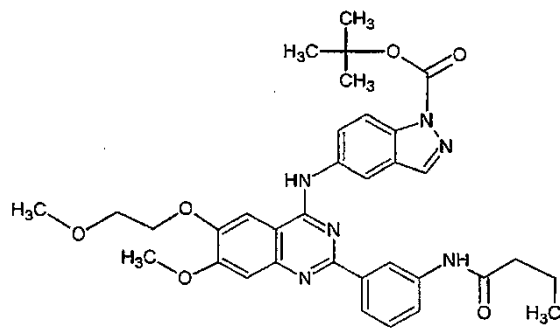
Ejemplo 259



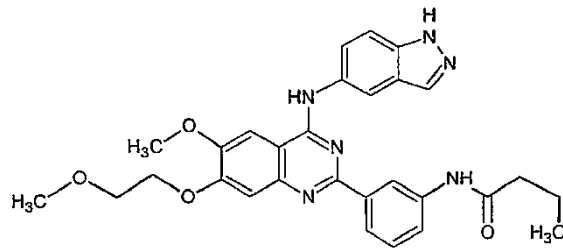
5 Ejemplo 260



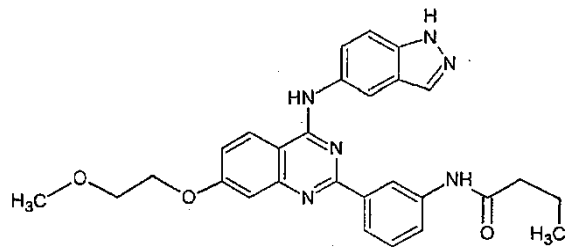
Ejemplo 261



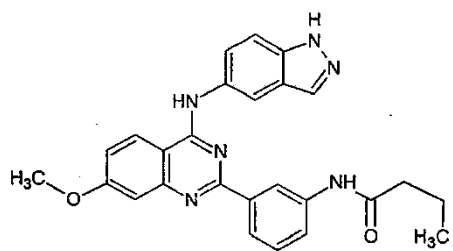
Ejemplo 262



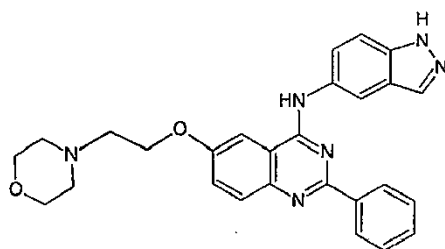
Ejemplo 263



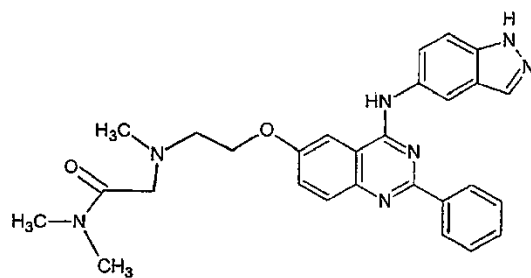
Ejemplo 264



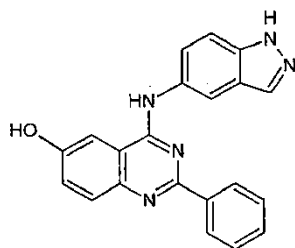
5 Ejemplo 265



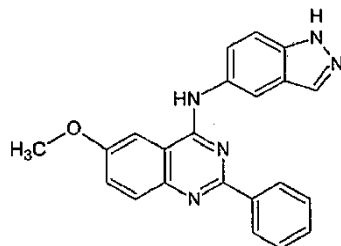
Ejemplo 266



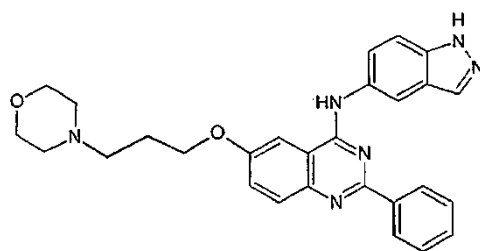
Ejemplo 267



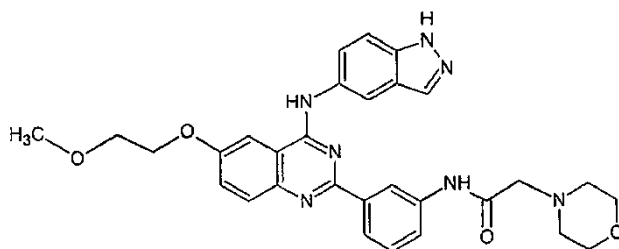
Ejemplo 268



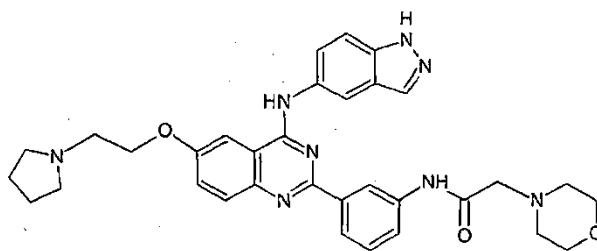
Ejemplo 269



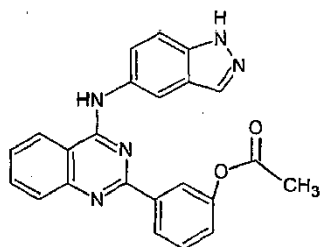
5 Ejemplo 270



Ejemplo 271



Ejemplo 272



10

Ejemplo 273

1. Ensayo de unión de ROCK

La actividad inhibidora de ROCK-II se puede medir usando el kit de ensayo de ROCK-II (Molecular Devices, inc.; Sunnyvale, CA).

2. Una medición funcional de la actividad de ROCK en células

Fosforilación de MLC

La fosforilación de la cadena ligera reguladora de miosina se puede medir en la células musculares lisas vasculares (VSM). Se aíslan células VSM de la arteria pulmonar de terneros recién nacido y se usan en el 2ª al 4ª pase. Las células se mantienen con DME con bajo contenido de glucosa (JRH Biosciences) complementado con glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ ml, estreptomycin 100 U/ml, Hepes 10 mM (Life Technologies), y suero bovino fetal al 10% (Hyclone) en 10% de CO₂. Monocapas confluentes se dejan sin suero durante 72 horas en DME que contiene suero bovino fetal al 0,4% antes de los experimentos. Las monocapas de células quiescentes se disocian en células individuales y se cultivan en baja concentración. Para la manipulación experimental, las células se cultivan en DME que contienen albúmina de suero bovino al 1%, transferrina (5 µg/ml; Collaborative Research), lipoproteína de alta densidad humana (10 µg/ml; Intracel), Hepes 20 mM, piruvato sódico (110 mg/l), penicilina G (100 unidades/ml), estreptomycin (100 µg/ml) y L-glutamina (0,292 mg/ml). Las células se recogen en ácido tricloroacético al 10% complementado con ditiotreitol 10 mM (Sigma) y se centrifugan a 13.000 rpm durante 15 minutos a 4°C. Los sedimentos se lavan una vez con agua destilada helada, y una vez con acetona fría. Después las muestras se ponen en tampón de muestra (urea 10 M [nº 161-0730, Bio-Rad], 1X Tris-glicina tampón de ejecución, ditiotreitol 150 mM, azul de bromofenol al 0,01), se tratan con ultrasonidos, y se cargan y ejecutan en geles electroforéticos a 6 mA. Las proteínas se transfieren a nitrocelulosa en 1X tampón de Tris/glicina con metanol al 20%, se bloquean en albúmina de suero bovino al 3% en solución salina tamponada con Tris, y se hibridan con anticuerpos para detectar las isoformas fosforiladas de la cadena ligera reguladora de miosina (Cell Signaling Technologies) durante 2 h a temperatura ambiente. Las señales se detectan usando anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (NA-131, Amersham; 1:4000) y reactivo Renaissance Enhanced Luminol (NEN Life Sciences Products) como sustrato quimioluminiscente. La intensidad de las señales se normaliza y analiza usando NIH Image.

Motilidad

La motilidad celular se evaluó usando un ensayo de migración. Células de fibrosarcoma humano HT1080 marcadas de forma fluorescente se siembran en una placa de 96 pocillos de poros de 8 µM Fluoroblok Transwell (Becton Dickenson) con una densidad de 40.000 células por pocillo en MEM exento de suero, exento de fenol. Los compuestos se añaden a las células en los insertos Transwell con una concentración final de dimetilsulfóxido de 0,5%. Los compuestos se añaden también al fondo de los pocillos en MEM exento de fenol que contiene suero bovino fetal al 10% como el agente quimioattractor. Las células se incuban a 37°C durante 4 h, y la fluorescencia se mide desde el fondo de la placa en un lector de placas de fluorescencia (Analyst, LJL Biosystems).

3. Estudios de xenoinjerto

Procedimientos:

- Preparar ratones nu/nu HRLN hembra con fragmentos de tumor de 1 mm³ vía sc en el costado
- Hacer parejas cuando los tumores alcanzan un tamaño medio de 80 - 120 mg, y empezar el tratamiento
- Preparar las soluciones de administración:
 - Controles positivos (dependientes de la línea celular) - diariamente, almacenar a temperatura ambiente
 - QO1 - diario
- Peso corporal: una vez al día x5 después 2x/semana hasta el final
- Medición con calibre: 2x/semana hasta el final
- Punto final: TGD. Los animales deben vigilarse individualmente. El punto final del experimento es un volumen tumoral de 1000 mm³ o 60 días, lo que llegue primero; los que responden se pueden seguir durante más tiempo. Cuando se llega al punto final, los animales deben sacrificarse
- Comunicar cualesquiera reacciones adversas o muerte a TL, PM, RD o CEO inmediatamente
- Devolver el compuesto que quede y la solución de administración al cliente
- Hacer la necropsia de un animal/grupo en el punto final para examinar la toxicidad o metástasis aparente.
- El informe consiste solo en datos, estadísticas, gráficos.

ES 2 549 397 T3

Instrucciones de administración:

- Volumen de administración = 10 ml/kg (0,2 ml/20 g de ratón). Ajustar el volumen de acuerdo con el peso corporal.
- Detener la administración y vigilar los animales si la pérdida de peso media del grupo es >20% o >1 animal muere.

5

Ejemplo 274

Se determinó la inhibición de ROCK2 por diferentes compuestos. Los valores de CI_{50} se dan en la tabla 1. También se ha observado la inhibición diferencial de ROCK1 y ROCK2 para varios de los compuestos mostrados en la tabla 2.

10 Tabla 1 - Inhibición de ROCK2

Compuesto (Ejemplo nº)	Peso molecular	CI_{50} (μ M) (ROCK2)	Compuesto (Ejemplo nº)	Peso molecular	CI_{50} (μ M) (ROCK2)
230	451,523	>3,00E-06	200	549,666	1,40E-08
211	423,467	1,29E-07	200		3,20E-08
231	479,533	>3,00E-06	200		1,70E-08
212	422,482	>1,00E-04	200		1,20E-08
212		>1,00E-05	201	496,560	3,50E-08
213	481,549	>1,00E-04	201		6,80E-08
213		>1,00E-05	201		3,20E-08
232	452,508	>1,00E-04	201		1,10E-08
232		>3,00E-06	201		9,50E-08
233	353,377	2,00E-06	201		1,20E-07
233		2,50E-06	201		5,10E-08
214	436,508	>1,00E-04	201		6,40E-08
214		>1,00E-05	258	492,572	2,55E-07
215	423,470	1,70E-05	258		1,82E-07
215		>1,00E-05	203	564,680	1,20E-08
234	468,507	>1,00E-04	203		1,20E-08
234		>3,00E-06	203		1,20E-08
235	575,660	>1,00E-04	203		9,50E-09
216	446,460	>1,00E-04	204	549,623	1,51E-07
236	647,724	>1,00E-04	204		1,06E-07
217	463,534	3,60E-05	204		6,70E-08
237	500,551	>1,00E-04	205	551,639	1,10E-08
237		>1,00E-04	205		1,20E-08
238	583,638	>1,00E-04	205		8,00E-09
238		>1,00E-04	205		1,30E-08

218	463,534	>1,00E-04	206	579,649	4,80E-08
218		>1,00E-04	206		6,40E-08
219	410,428	2,90E-06	207	526,586	6,10E-08
220	465,507	>1,00E-04	207		4,40E-08
221	423,470	4,90E-05	207		2,90E-08
239	367,403	>1,00E-04	209	594,707	1,60E-08
222	457,486	>1,00E-04	209		1,40E-08
222		>1,00E-04	210	608,733	1,80E-08
223	457,487	>1,00E-04	210		1,00E-08
223		8,30E-06	259	436,508	2,90E-08
224	451,523	5,30E-06	261	625,717	>3,00E-07
225	424,455	1,70E-06	243	523,629	>3,00E-07
240	395,413	2,30E-05	243		4,00E-06
199	535,639	9,60E-09	262	526,586	2,40E-08
199		2,60E-08	265	466,534	6,50E-06
199		1,20E-08	265		7,30E-06
199		1,00E-08	267	353,377	3,90E-06

5

Se determinó la actividad inhibitoria para la Rho quinasa para ejemplos de compuestos de la presente invención. La inhibición de la Rho quinasa se puede ensayar como se describe. Para cada uno de estos compuestos, se determinó su actividad inhibitoria tanto para ROCK 1 como para ROCK 2. Las siguientes tablas 2.1, 2.2, 2.3, y 2.4 muestran la inhibición de la Rho quinasa, ROCK 1 y ROCK 2, por compuestos de la invención que se basan en el ejemplo 82 y compuestos que están modificados en la posición 6, posición 7, o tanto en la posición 6 como en la 7 de compuestos basados en el ejemplo 82. Los valores de CI50 (en μM) para cada uno de estos compuestos muestran una selectividad para la inhibición de ROCK2.

Tabla 2.1: Inhibición de ROCK 1 y ROCK 2 con compuestos de la invención basados en el ejemplo 82.

Ejemplo	CI50 para ROCK 1 (μM)	CI50 para ROCK 2 (μM)
272	>10	0,57
54	>10	0,15
55	>10	0,09
84	2,6	0,52

10

Tabla 2.2: Inhibición de ROCK 1 y ROCK 2 con compuestos de la invención basados en el ejemplo 82, con modificaciones en las posición 6,7.

Ejemplo	CI50 para ROCK 1 (μM)	CI50 para ROCK 2 (μM)
167	>3	0,06
160	>3	0,05

Tabla 2.3: Inhibición de ROCK 1 y ROCK 2 con compuestos de la invención basados en el ejemplo 82, con modificaciones en las posición 6.

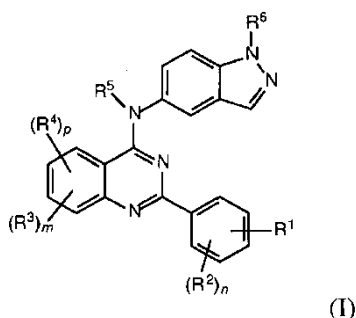
Ejemplo	CI50 para ROCK 1 (μM)	CI50 para ROCK 2 (μM)
141	>1	0,04

5 Tabla 2.4: Inhibición de ROCK 1 y ROCK 2 con compuestos de la invención basados en el ejemplo 82, con modificaciones en las posición 7.

Ejemplo	IC50 for ROCK 1 (μM)	IC50 for ROCK 2 (μM)
263	> 3	0,09

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-O-(CH_2)_y-CO_2R^{12}$, $-O-(CH_2)_y-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_y$ -heteroarilo, $-O-(CH_2)_y$ -cicloalquilo, $-O-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-O-(CH_2)_x-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, $-NH-C(=O)-X-R^{15}$, $-NH-(CH_2)_y-NR^{13}R^{14}$, y $-NH-(CH_2)_y-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;
- 10 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- 15 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{16}R^{17}$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- 20 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros, que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- 25 X se selecciona de un enlace covalente, O, NH, y alquilo C_1-C_6 ;
- 30 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- 35 o R^{15} se selecciona de $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-CO_2R^{18}$, $-O-(CH_2)_x-CO_2R^{18}$, y $-C(=O)NR^{16}R^{17}$;
- 40 R^{16} y R^{17} independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- o R^{16} y R^{17} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NR^{16}R^{17}$, $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C_1-C_3 ;
- x se selecciona de 0 a 6;

y se selecciona de 0 a 6;

z se selecciona de 2 a 6;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, y perfluoroalquilo C₁-C₆;

5 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, CN, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, y perfluoroalquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona de -(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴, -Y-R⁴², -O-(CH₂)_a-CO₂R⁴², -O-(CH₂)_a-C(=O)NR⁴³R⁴⁴, -O-(CH₂)_a-heteroarilo, -O-(CH₂)_a-cicloalquilo,

10 -O-C(=O)-(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴, -O-(CH₂)_c-NR⁴³R⁴⁴, -NH-C(=O)-(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴, -NH-C(=O)-Y-R⁴⁵, -NH-C(=O)-(CH₂)_a-NR⁴³R⁴⁴;

15 R⁴² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

20 R⁴³ y R⁴⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

25 o R⁴³ y R⁴⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

Y se selecciona de un enlace covalente, O, NH, y alquilo C₁-C₆;

R⁴⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -CO₂R⁴⁸, -O-(CH₂)_b-CO₂R⁴⁸, y -C(=O)NR⁴⁶R⁴⁷,

30 R⁴⁶ y R⁴⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

35 o R⁴⁶ y R⁴⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

40 R⁴⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁴⁶R⁴⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

a se selecciona de 0 a 6;

b se selecciona de 0 a 6;

c se selecciona de 2 a 6;

45 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_d-C(=O)-NR⁵³R⁵⁴, -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴, -C(=O)-X-R⁵⁵, y -C(=O)-(CH₂)_d-NR⁵³R⁵⁴;

50 R⁵³ y R⁵⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

5 o R⁵³ y R⁵⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R⁵⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁵⁶R⁵⁷, -CO₂R⁵⁸, -O-(CH₂)_e-CO₂R⁵⁸, y -C(=O)NR⁵⁶R⁵⁷,

10 R⁵⁶ y R⁵⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

15 o R⁵⁶ y R⁵⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

20 R⁵⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁵⁶R⁵⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

d se selecciona de 0 a 6;

e se selecciona de 0 a 6;

25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_r-C(=O)-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴, -C(=O)-X-R⁶⁵, y -C(=O)-(CH₂)_r-NR⁶³R⁶⁴;

30 R⁶³ y R⁶⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

35 o R⁶³ y R⁶⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

R⁶⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁶⁶R⁶⁷, -CO₂R⁶⁸, -O-(CH₂)_s-CO₂R⁶⁸, y -C(=O)NR⁶⁶R⁶⁷,

40 R⁶⁶ y R⁶⁷ independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

45 o R⁶⁶ y R⁶⁷ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

50 R⁶⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR⁶⁶R⁶⁷, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

r se selecciona de 0 a 6;

s se selecciona de 0 a 6;

n se selecciona de 0 a 4;

m se selecciona de 0 a 3; y

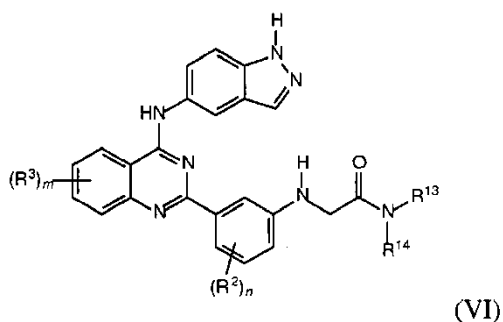
p se selecciona de 0 y 1,

5 los grupos alqueno y alquinilo son grupos alifáticos insaturados que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente,

los grupos amino incluyen aminas tanto sustituidas como no sustituidas representadas por la fórmula general $-NRR'$ o $-N+RR'R''$, con R, R' y R'' representando cada uno independientemente H, grupos alquilo, alqueno, aralquilo, arilo o heterocíclico,

10 alquilo se refiere al radical de grupos alifáticos saturados seleccionados de grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo, grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo, y

cuando R^1 es $-NH-(CH_2)_p-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, el compuesto tiene la fórmula VI:

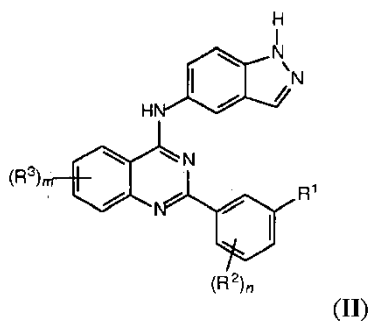


o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

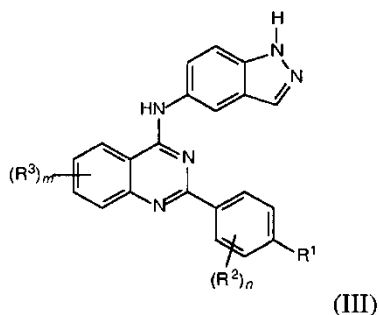
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 y R^5 son H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:



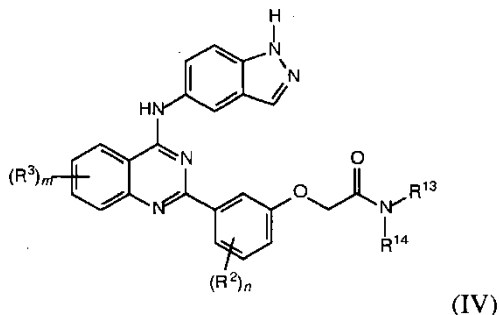
20 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^3 , n y m son como para el compuesto de la reivindicación 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



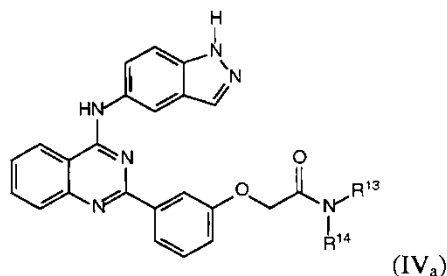
o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^3 , n y m son como para el compuesto de fórmula I.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV,



5 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV_a:

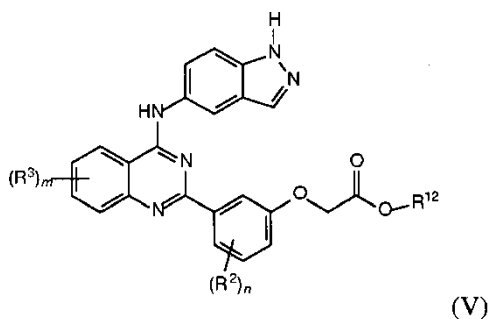


o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

15 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

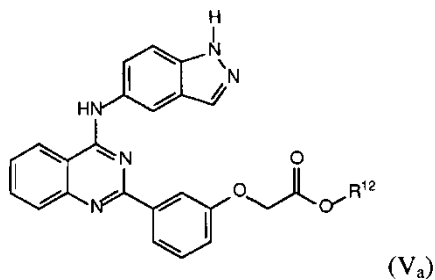
8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula V:



20

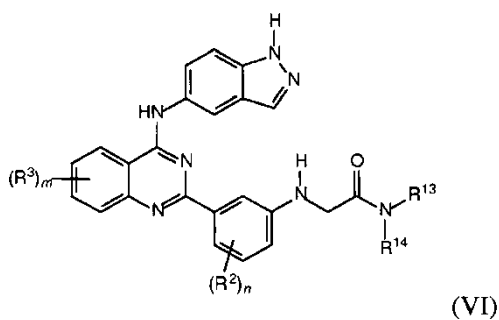
o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula V_a:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

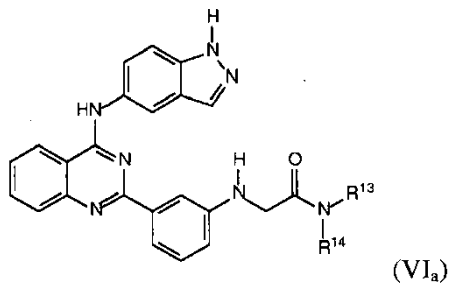
10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VI:



5

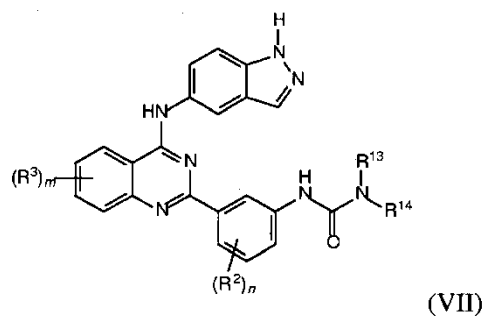
o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VI_a:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

10 12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VII:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

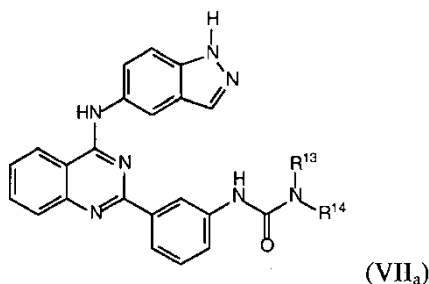
15 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y C₁-C₃ perfluoroalquilo;

o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

5

13. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VII_a:



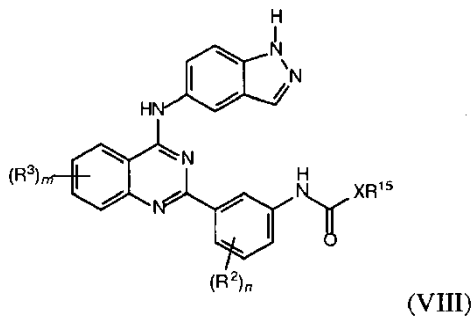
o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

15

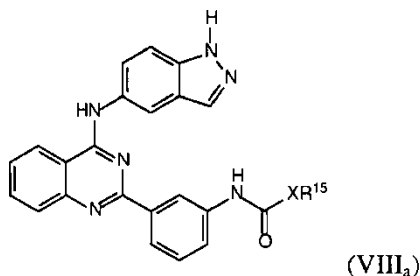
o R¹³ y R¹⁴ se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

20 14. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIII:



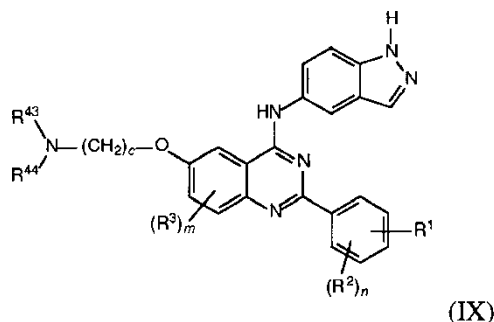
o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIII_a:



25 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

16. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IX:

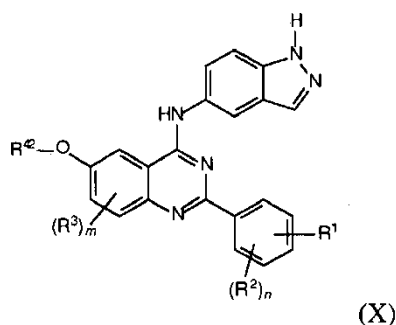


o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

10 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

17. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula X:

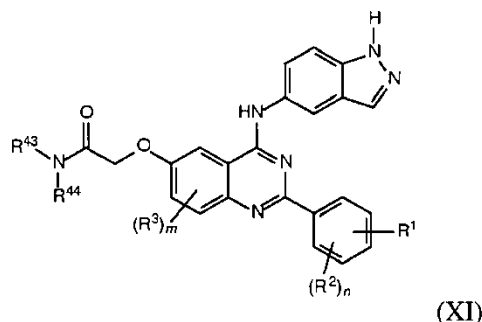


15 o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

20 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

25 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

18. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XI:

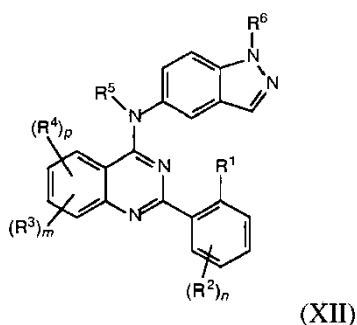


o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₁-C₆)-NR¹⁶R¹⁷, -(alquil C₁-C₆)-C(=O)NR¹⁶R¹⁷, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃;

10 o R^{13} y R^{14} se pueden considerar juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, oxo, hidroxilo, amino, ciano y perfluoroalquilo C₁-C₃.

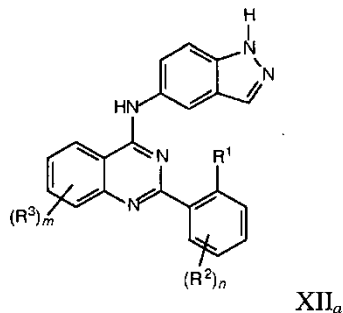
19. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XII:



15

o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

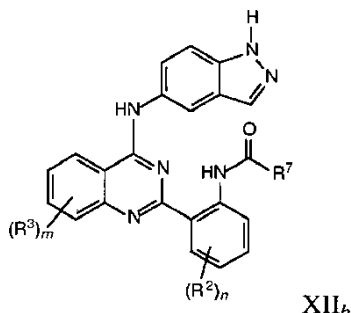
20. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XII_a:



o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

20 21. El compuesto de la reivindicación 20 en donde R^1 se selecciona de -NH-C(=O)-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴, -NH-C(=O)-X-R¹⁵, -NH-(CH₂)_y-NR¹³R¹⁴ y -NH-(CH₂)-C(=O)-NR¹³R¹⁴.

22. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XII_b:

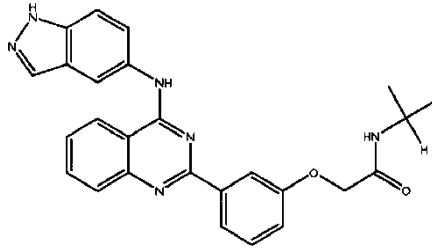


o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

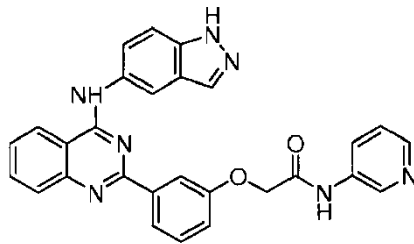
23. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

- 5 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2-metoxietil)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(piridin-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-morfolinoetanona,
 10 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-metilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-pirrolidin-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((S)-pirrolidin-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-1-(piperidin-1-il)etanona,
 15 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-terc-butilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-etilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(cianometil)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclobutilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-isobutilacetamida,
 20 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-ciclohexilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-neopentilacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenoxi)-N-(prop-2-inil)acetamida,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida,
 25 3-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-1,1-dimetilurea,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-metoxiacetamida,
 2-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenilamino)-2-oxoacetato de metilo,
 1-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea,
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-2-morfolinoacetamida,
 30 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanamida, y
 N-(3-(4-(1H-indazol-5-ilamino)quinazolin-2-il)fenil)piperidina-4-carboxamida.

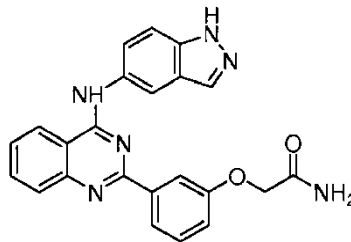
24. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



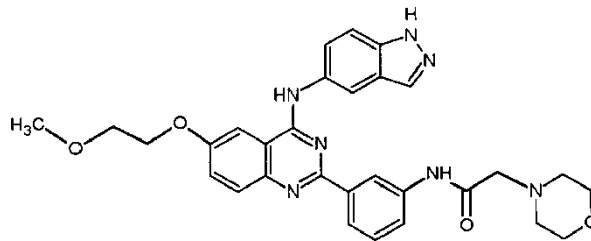
o



5 o



o



25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 a 24, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

26. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 24, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, degeneración neuronal (periférica o central), lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, aterosclerosis, hipertensión, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, reestenosis, asma, glaucoma, osteoporosis, enfermedad fibrótica (hígado y riñón), diálisis renal (estabilidad epitelial) e inflamación.

15

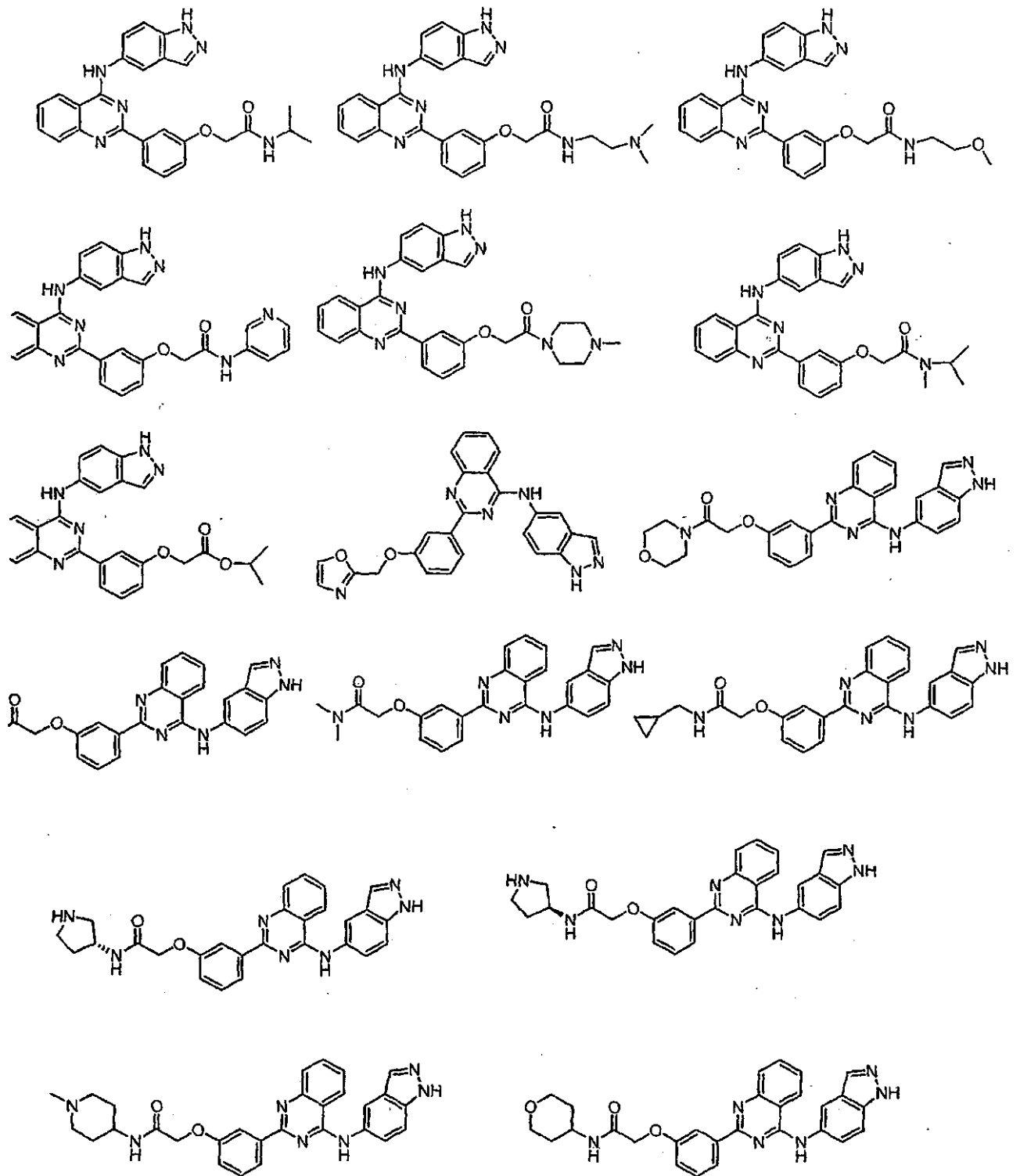


Fig. 1

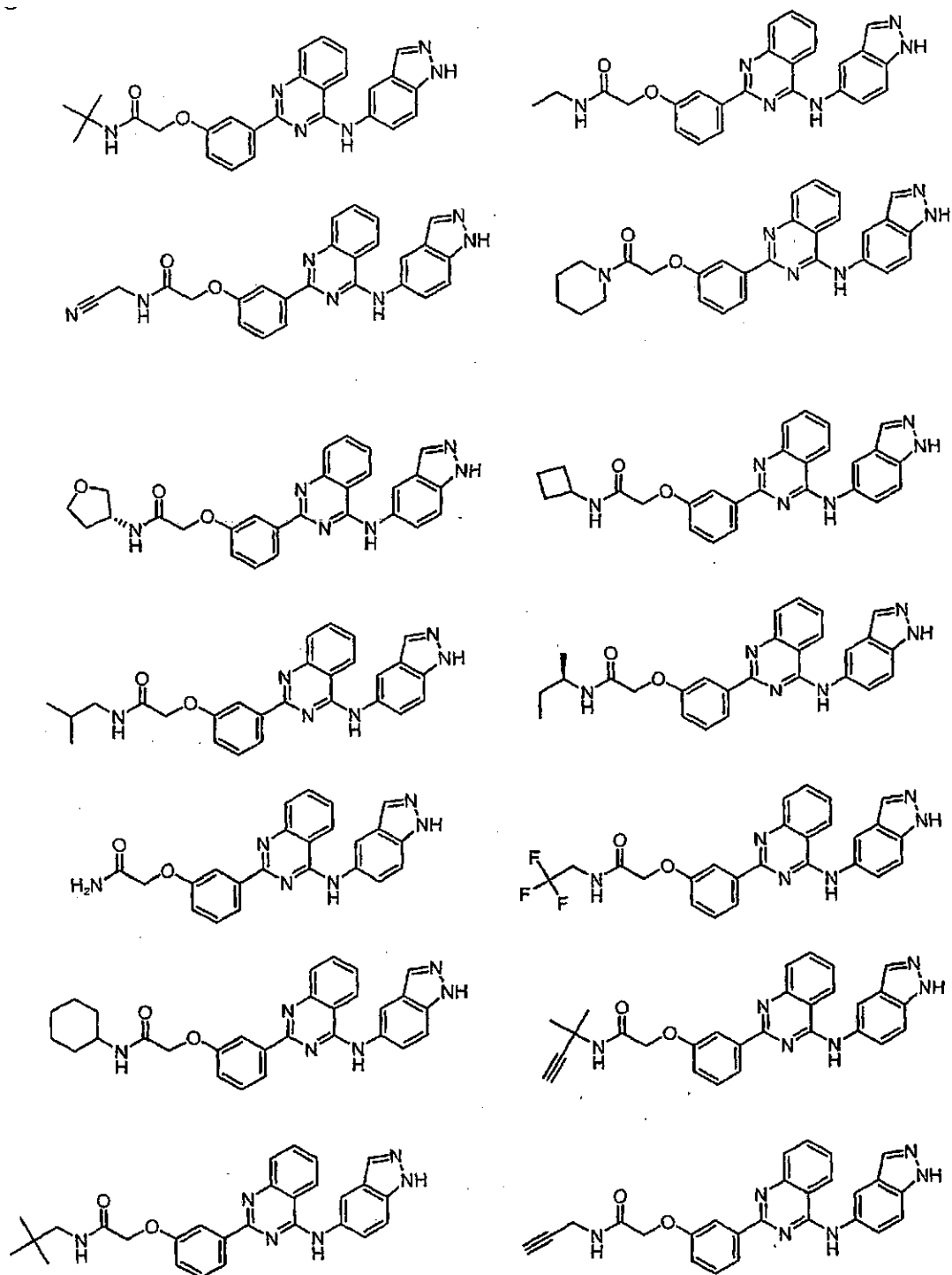


Fig. 2

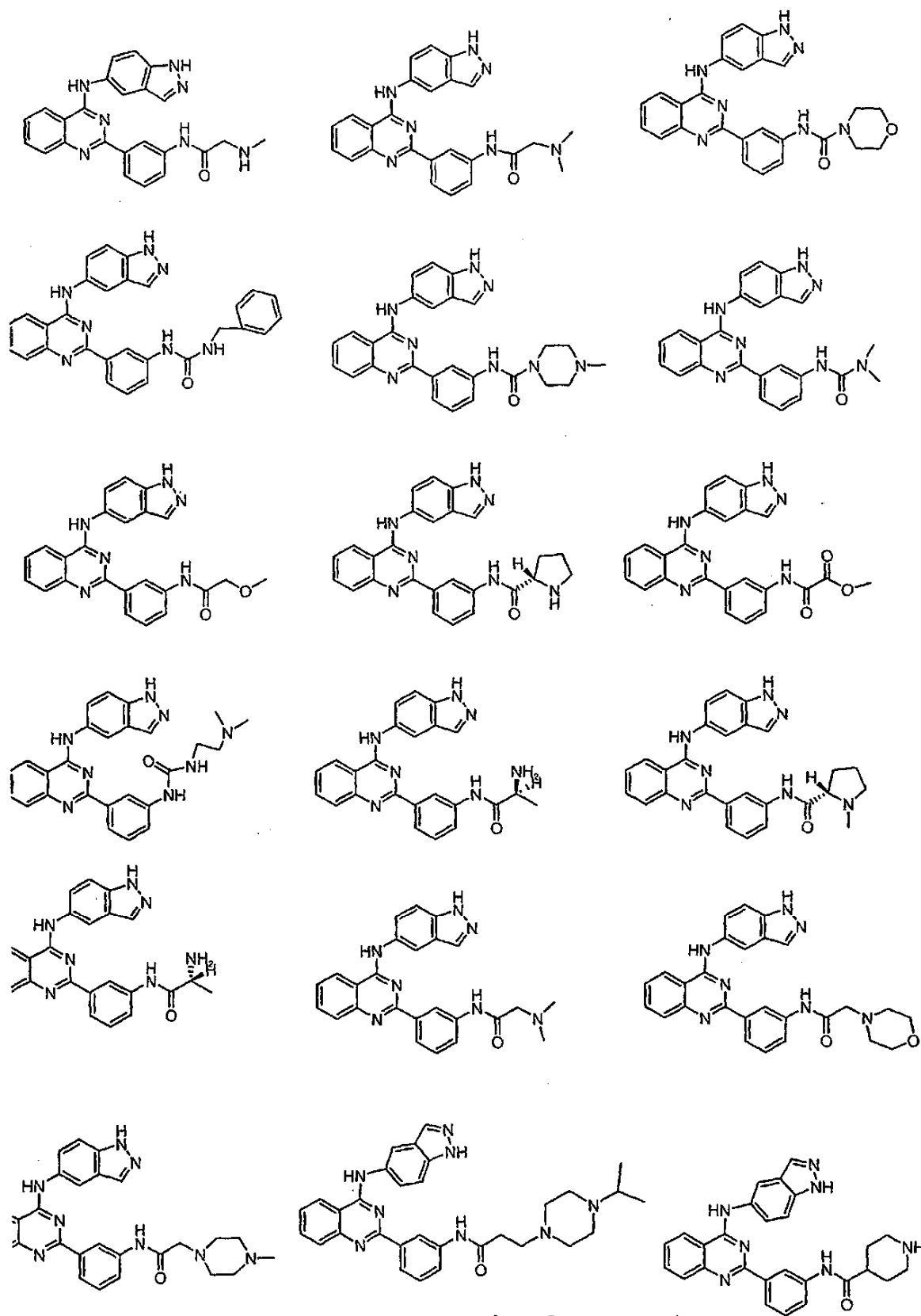


Fig. 3

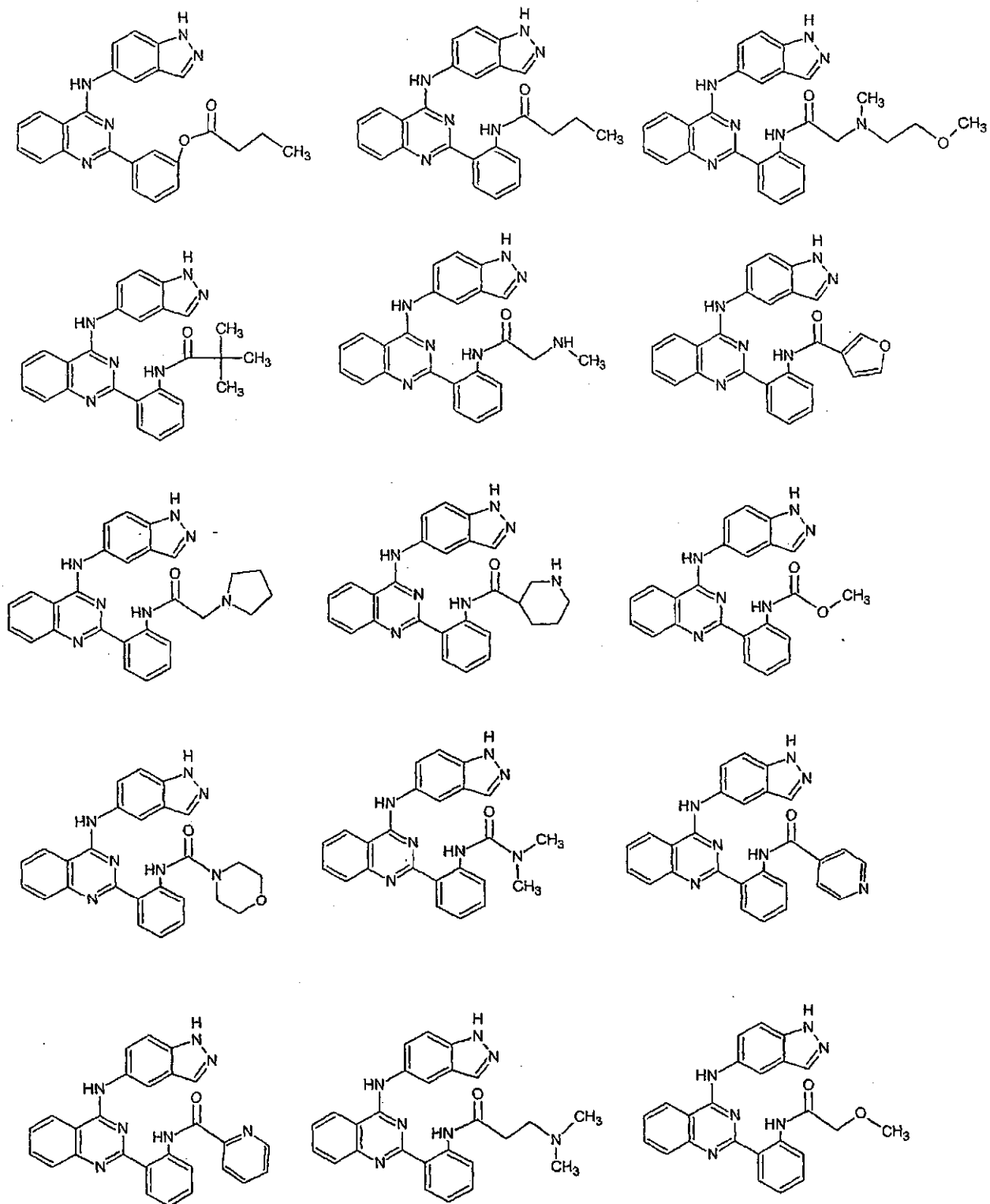


Fig. 4

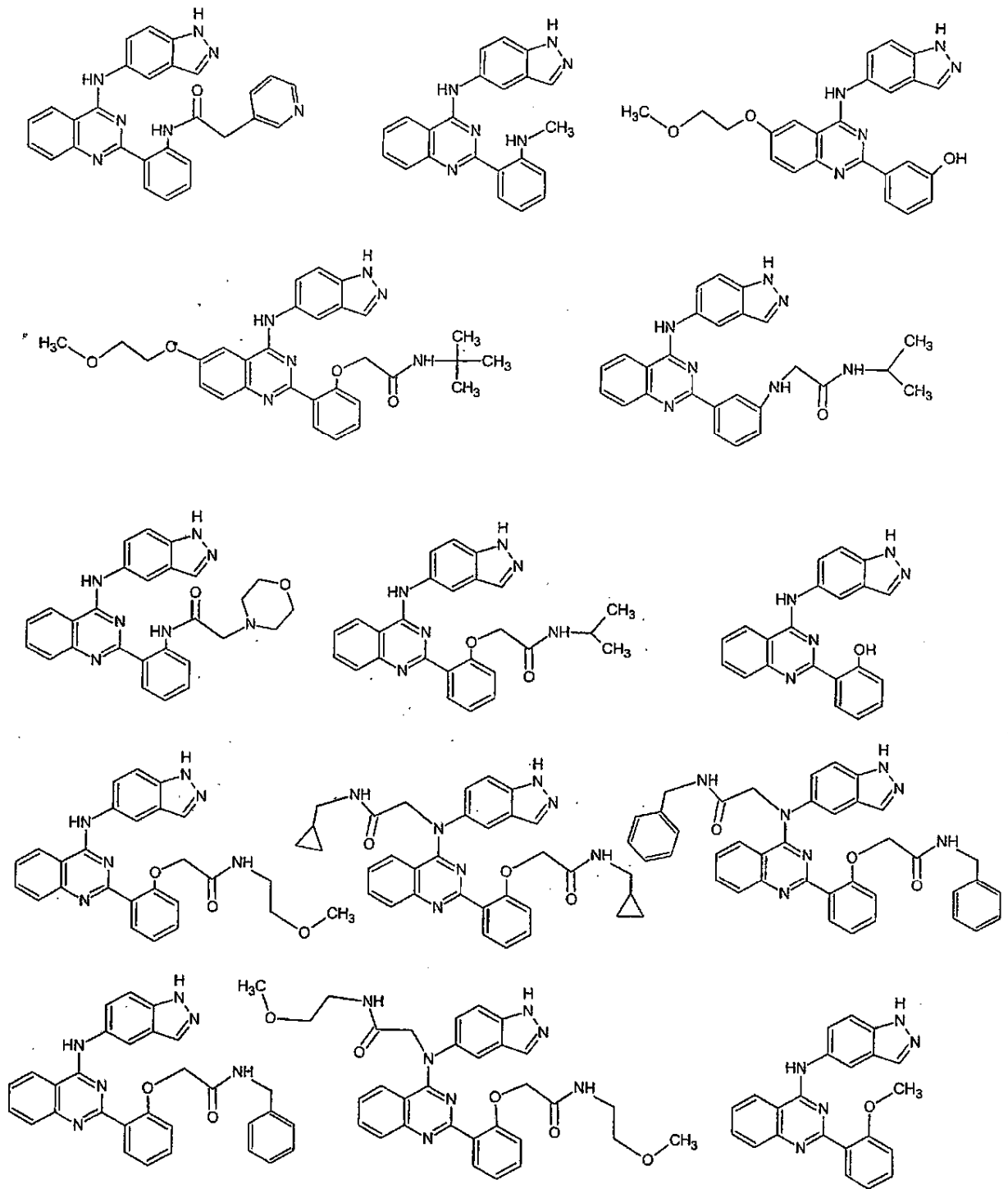


Fig.5

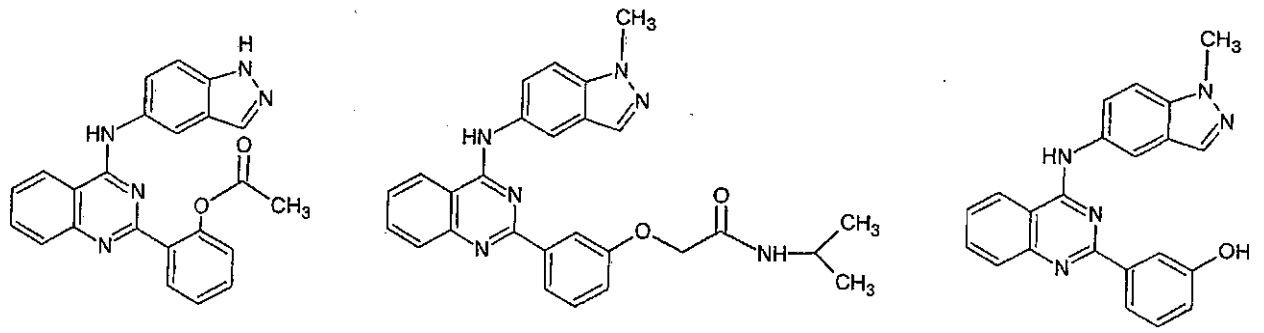


Fig. 6

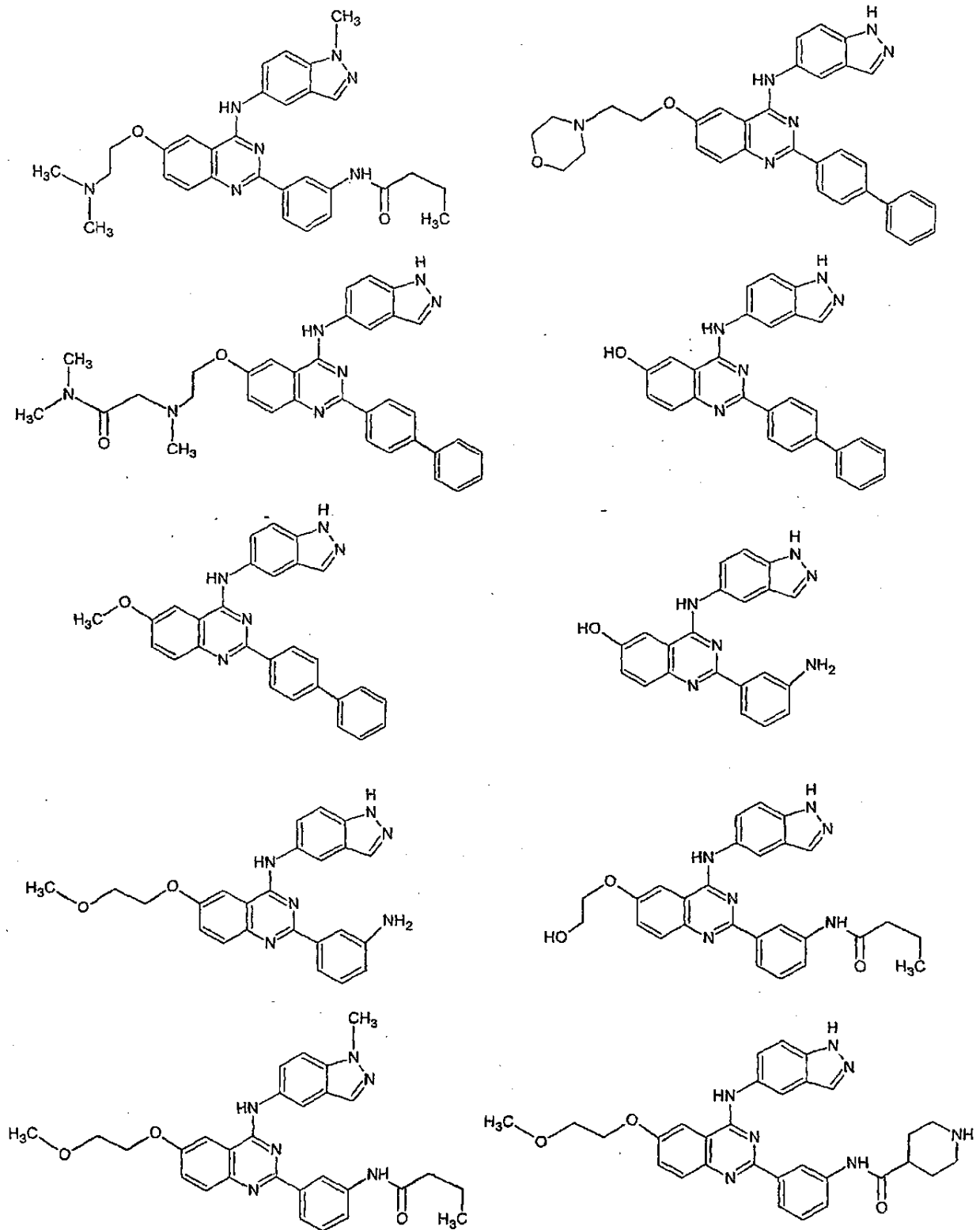


Fig. 7

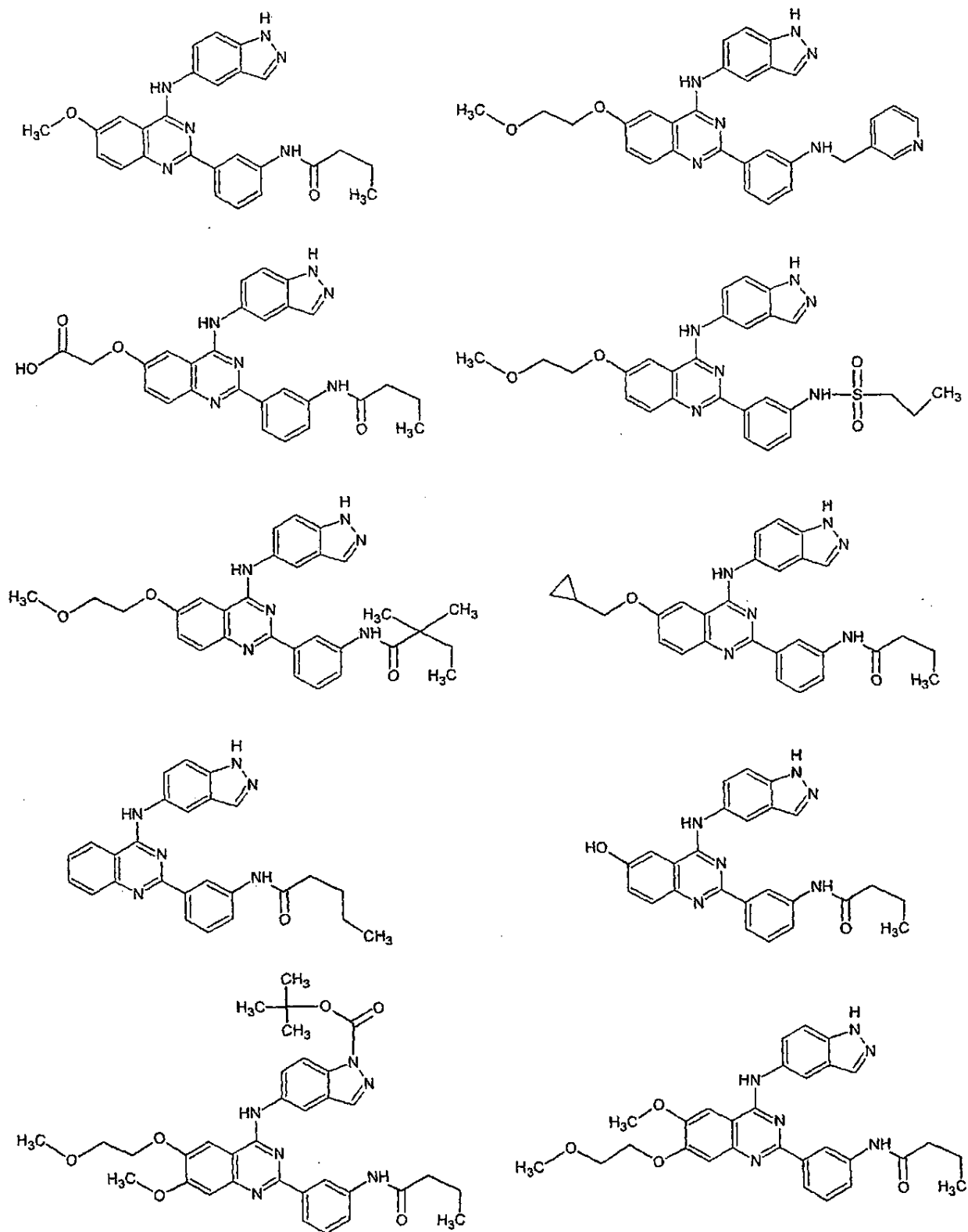


Fig. 8

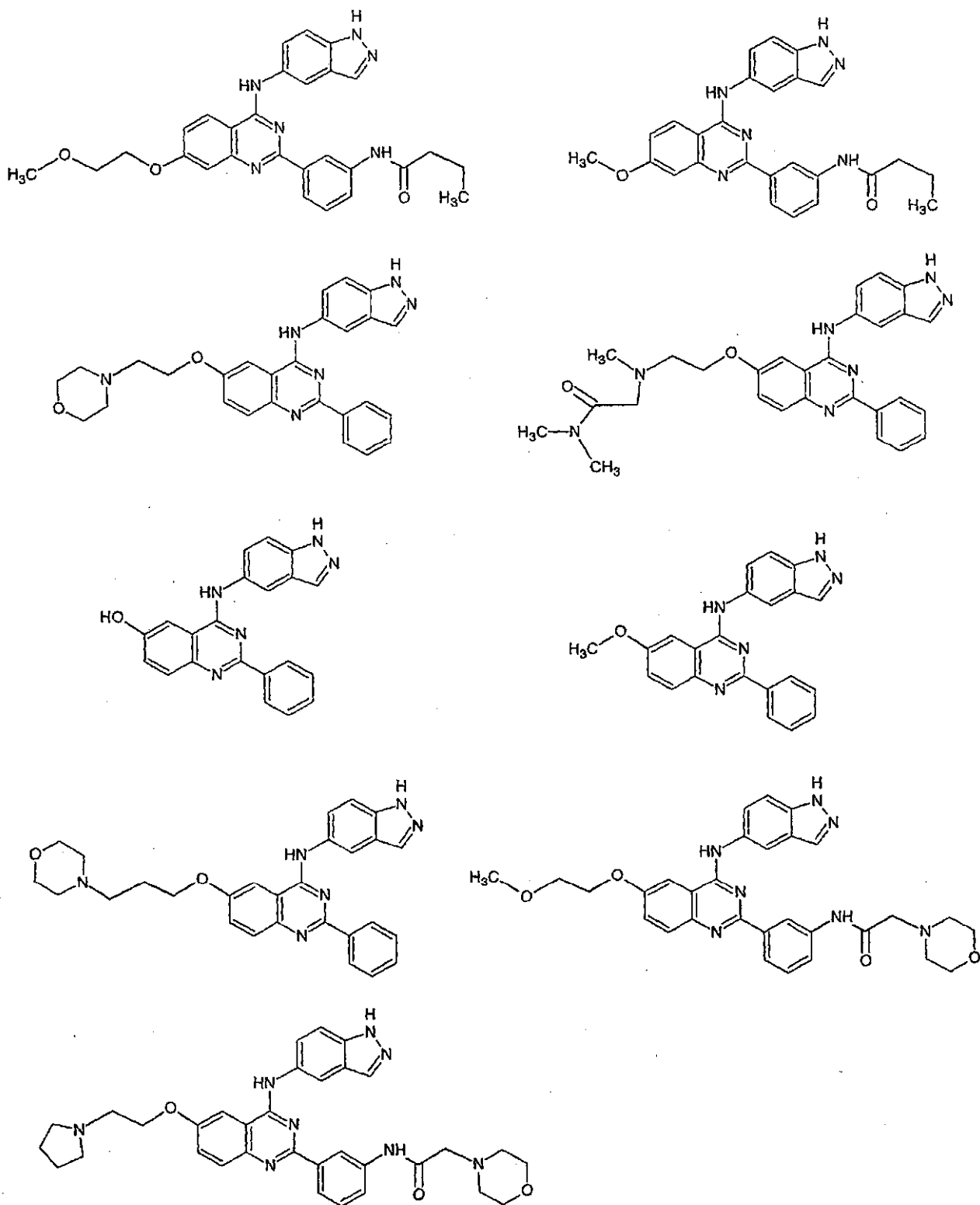


Fig. 9

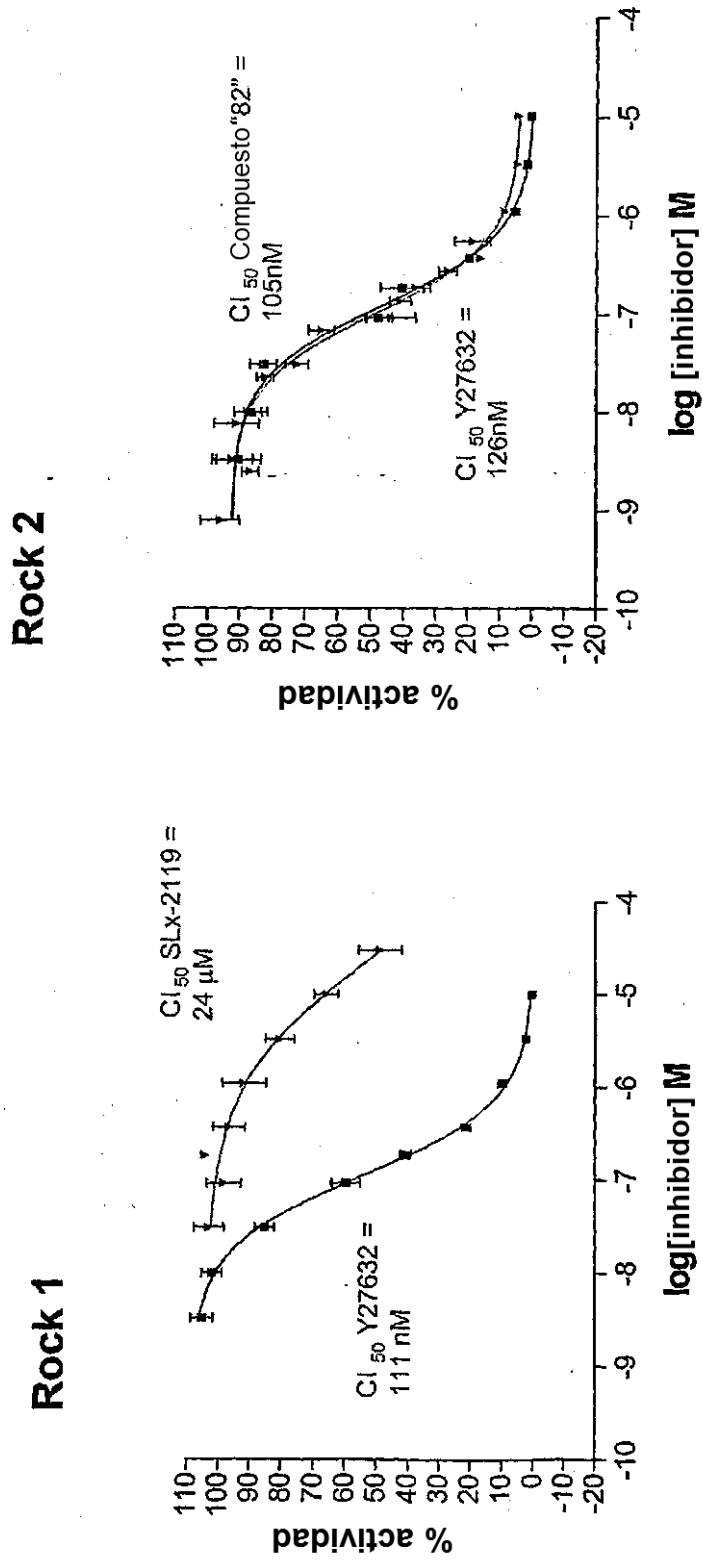


Fig. 10