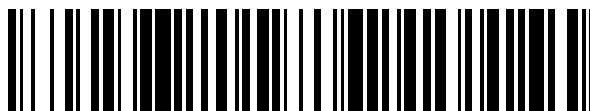


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 383**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/74** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11738160 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2598492**

54 Título: **Carboxamidas azaheterocíclicas bicíclicas como inhibidores de la cinasa p70S6K**

30 Prioridad:

**29.07.2010 US 368964 P**

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

**25.01.2016**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HUCK, BAYARD R.;  
NEAGU, CONSTANTIN;  
JONES, REINALDO C.;  
DESELM, LIZBETH CELESTE;  
XIAO, YUFANG;  
KARRA, SRINIVASA R.;  
LAN, RUOXI;  
MOCHALKIN, IGOR;  
SUTTON, AMANDA E. y  
RICHARDSON, THOMAS E.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 557 383 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

Carboxamidas azaheterocíclicas bicíclicas como inhibidores de la cinasa p70S6K

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a una serie de compuestos de carboxamida azaheterocíclica bicíclica que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer en mamíferos. También está comprendido por la presente invención el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, en especial en seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

**Sumario de la técnica relacionada**

10 Las proteína cinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las cinasas pueden clasificarse en familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que en general corresponden a cada una de estas familias de cinasas (por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); García-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

15 Las proteína cinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras cinasas, interacciones de proteína-proteína, interacciones de proteína-lípido e interacciones de proteína-polinucleótido. Una proteína cinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

20 Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, pero sin limitación, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y de diferenciación, etc.), acontecimientos del ciclo celular, estrés medioambiental o nutricional, etc. La proteína cinasa apropiada funciona en las rutas de señalización para activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína de regulación, receptor, proteína citoesquelética, bomba o canal iónico o factor de transcripción. Una señalización no controlada debida al control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en varias enfermedades que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y estados del sistema inmunitario, enfermedades y estados del sistema nervioso central y angiogénesis.

25 La proteína cinasa 70S6K, la proteína cinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, p70/p85 S6 cinasa, p70/p85 ribosómica S6 cinasa y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína cinasas. p70S6K es una serina-treonina cinasa que es un componente de la ruta de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT. p70S6K es posterior a PI3K y la activación se produce mediante fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) dado que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70S6K. p70S6K está regulada por las dianas AKT y PKC $\zeta$ , posteriores a PI3K. Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando así mTOR. Además, estudios con alelos mutantes de p70S6K que se inhibían por wortmanina pero no por rapamicina sugieren que la ruta de PI3K puede presentar efectos sobre p70S6K independientes de la regulación de la actividad de mTOR.

30 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas por fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción incrementada de componentes de codificación de ARNm del aparato de traducción, incluyendo proteínas ribosómicas y factores de elongación de la traducción cuya expresión aumentada es esencial para el crecimiento y la proliferación celulares. Estos ARNm contienen una extensión de oligopirimidina en su inicio de transcripción en 5' (denominado 5'TOP), que se ha demostrado que es esencial para su regulación a nivel de la traducción.

35 Además de su implicación en la traducción, la activación de p70S6K también se ha implicado en el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en metástasis tumorales, la respuesta inmunitaria y la reparación tisular. Los anticuerpos frente a p70S6K suprimen la respuesta mitogénica que da entrada a fibroblastos de rata en la fase S, indicación de que la función de p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a S en el ciclo celular. Además, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina se ha identificado como una consecuencia de la

inhibición de la producción de la forma hiperfosforilada, activada de p70S6K.

5 El papel de p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de células de la apoptosis está respaldado basándose en su participación en la transducción de señales del receptor del factor de crecimiento, la sobreexpresión y la activación en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis de transferencia de tipo Northern y de inmunotransferencia de tipo Western revelaron que la amplificación del gen de PS6K estaba acompañada por aumentos correspondientes en la expresión de ARNm y proteínas, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

10 El cromosoma 17q23 está amplificado en hasta el 20% de los tumores de mama primarios, en el 87% de los tumores de mama con mutaciones de BRCA2 y en el 50% de los tumores con mutaciones de BRCA1, así como otros tipos de cáncer tales como cáncer de páncreas, vejiga y neuroblastoma (véase M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi y Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Se ha demostrado que las amplificaciones de 17q23 en cáncer de mama implican los genes PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, págs. 5371-5375).

15 El gen de p70S6K se ha identificado como un diana de amplificación y sobreexpresión en esta región y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y mal pronóstico.

Se ha observado inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la cinasa mTOR anterior. Se notificó una asociación lineal significativa entre progresión de la enfermedad e inhibición de la actividad de p70S6K.

20 En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y permite que inactive la ruta de mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 producen el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS, por sus siglas en inglés), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidad de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón albergan mutaciones de LKB1 inactivantes.

25 Se ha implicado p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos. Se ha notificado que la ausencia de p70S6K protege contra obesidad inducida por la edad y la dieta a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina. El papel para p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia se sustenta basándose en los hallazgos.

Los compuestos descritos como apropiados para la inhibición de p70S6K se dan a conocer en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 y PCT/US10/000313.

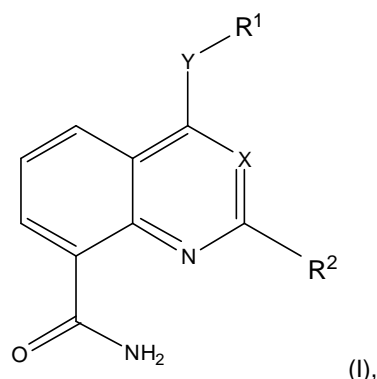
30 También se dan a conocer inhibidores de p70S6K en el documento WO 05/120509.

### Descripción de la invención

35 El objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores de p70S6K novedosos útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, en especial aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteína cinasas mencionadas anteriormente, tales como cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades como con respecto a sus características de solubilidad, aclaramiento metabólico y biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona compuestos de carboxamida azaheterocíclica bicíclica novedosos y sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de cinasa y son de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

40 Los compuestos se definen por la fórmula (I):



y sus sales, solvatos, solvatos de sales o profármacos farmacéuticamente aceptables,

en donde:

- X es N o C-R<sup>3</sup>,
- 5 Y es NH, O o está ausente,
- R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> o L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,
- R<sup>2</sup> es A, Hal, OH, OA, SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHA, NH-L<sup>1</sup>-Ar, NHCOA, NHCO-L<sup>1</sup>-Ar, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-Ar, NHCONHA, NHCONH-L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-Ar, O-L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,
- 10 L<sup>1</sup> es un enlace sencillo, metileno o metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metileno o el grupo metilo del metileno sustituido con metilo puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal, OH, CN, NH<sub>2</sub>, monosustituido con R<sup>4</sup> y en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S o por un grupo -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO-, -SO<sub>2</sub>- o -NHCO-,
- R<sup>3</sup> es H, A, Hal, OH, COOH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> o CN,
- 15 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son cada uno, de modo independiente entre sí, Ar o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,
- L<sup>2</sup> es -NHCO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -NHCONA-, -NHCOA-, -O-, -S-, -NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -CONHCONH-, -NHCONHCO- o -A-,
- 20 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A y/o SO<sub>2</sub>Hal,
- 25 y en donde un átomo de N del anillo puede estar sustituido con un átomo de O para formar un grupo N-óxido,
- y en donde, en el caso de un ciclo aromático bicíclico en dos de los anillos, puede estar parcialmente saturado,
- 30 A es un alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal y en donde uno o dos grupos CH<sub>3</sub> pueden estar reemplazados por OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> o CN,
- LA es un alquilo no ramificado o ramificado, lineal que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal,
- Hal es F, Cl, Br o I.

En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Anteriormente y a continuación, los residuos y parámetros tienen los significados indicados para la fórmula (I), a menos que se indique expresamente otra cosa.

5 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula (I), en donde al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados a continuación.

Hal indica flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

10 "A" indica, por ejemplo, metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

"A" también indica alquilo tal como se definió anteriormente, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por átomos de O o S y/o por grupos NH, N(LA), CONH, NHCO o -CH=CH- y/o además 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, tal como, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo o terc-butoxilo.

15 En otros ejemplos de "A", uno o dos grupos CH<sub>3</sub> están reemplazados por OH, SH, NH<sub>2</sub>, N(LA)H, N(LA)<sub>2</sub> o CN, tal como, por ejemplo, N,N'-dimetilaminoalquilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometilciclobutilo o cianoalquilo.

A cíclico indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

20 "LA" indica alquilo lineal no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, por ejemplo metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

25 "Ar" indica, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido, también preferiblemente, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está mono-, di- o trisustituido con A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxilo, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo.

30 "Ar" también indica fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, también preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo, (4-metoxifenil)metilo, (3-metoxifenil)metilo, (4-metoxifenil)etilo, (3-metoxifenil)etilo.

45 "Ar" también indica preferiblemente 2-, 3- o 4-fenilo, 2-, 3- o 4-fenilmetilo, 2-, 3- o 4-feniletilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-, 3- o 4-piridiletilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5- o 6-pirazin-1- o 4-ilo, también preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 2-, 6- u 8-purinilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isouquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, quinoxalin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 4-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también preferiblemente 1,3-benzodioxol-2-, -4- o -5-ilo, tiofen-2- o 3-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, furan-2- o 3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-, 3-, 4- o 5-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido, por ejemplo, con oxígeno del carbonilo, F, Cl, Br, metilo, etilo,

propilo, fenilo, bencilo, -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetamino, ureido, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, aminosulfonilo y/o metilsulfonilo.

5 En aquellos casos en los que R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, el residuo R<sup>4</sup> obviamente tiene una función de puente y se sustituye con ligadores L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup>, independientemente de cualquier sustitución adicional que pueda tener.

El término "sustituido" se refiere preferiblemente a la sustitución por los sustituyentes mencionados anteriormente, donde son posibles una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique otra cosa.

Todas las sales, derivados, solvatos, solvatos de sales y estereoisómeros de estos compuestos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, también son según la invención.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Pueden producirse por consiguiente en diversas formas enantioméricas y pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. Por tanto, la invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y solvatos de estos compuestos.

15 Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención pueden diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso pueden emplearse como tales en la síntesis.

20 En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla mediante la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución apropiados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protegidos (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución enantiomérica por cromatografía con ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmemente inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes apropiados para este fin son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la proporción 82:15:3.

25 Un método elegante para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

30 En un grupo preferido de compuestos de fórmula (I), las variables y sustituyentes tienen los siguientes significados :

X es N,

Y es NH,

R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup> es LA, Hal, OH, O(LA), SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH(LA), NHCO(LA), NHSO<sub>2</sub>(LA), NHCONH(LA),

35 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con NH<sub>2</sub> o NH(LA), N(LA)<sub>2</sub> o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,

40 R<sup>4</sup> es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A y/o SO<sub>2</sub>Hal,

45 A es un alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-. -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal y en donde uno o dos grupos CH<sub>3</sub> pueden estar reemplazados por OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> o CN,

LA es un alquilo no ramificado o ramificado, lineal que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal,

Hal es F, Cl, Br o I.

También se prefieren los compuestos de las subfórmulas 1 a 19 de las fórmulas (I), en donde los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para el grupo preferido de compuestos anteriores y sus sales, solvatos, solvatos de sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde

5 en la subfórmula 1

R<sup>2</sup> es LA,

en la subfórmula 2

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino, dimetilamino o azetidina,

10 en la subfórmula 3

R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 4

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

en la subfórmula 5

15 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino,

en la subfórmula 6

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con azetidín-1-ilo,

20 en la subfórmula 7

R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido,

en la subfórmula 8

R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,

en la subfórmula 9

25 R<sup>2</sup> es LA,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

en la subfórmula 10

R<sup>2</sup> es LA,

30 R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 11

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 12

R<sup>2</sup> es LA,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

5 R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 13

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

10 R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 14

R<sup>2</sup> es LA,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

15 R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,

en la subfórmula 15

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

20 R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,

en la subfórmula 16

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino,

25 R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,

en la subfórmula 17

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con azetidin-1-ilo,

30 R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,

en la subfórmula 18

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,



R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta con F o Cl,

en la subfórmula 19

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

5 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidín-1-ilo,

R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta con F o Cl,

y el resto de los residuos tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior.

10 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de un compuesto profarmacológico. "Compuesto profarmacológico" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada una de las cuales se lleva a cabo enzimáticamente o sin participación enzimática. Los ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención está acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloilximetilamino o en donde el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo, acetiloxilo, palmitoiloilxilo, pivaloiloilxilo, succiniloilxilo, fumariloilxilo, alaniloilxilo o en donde el grupo carboxilo está esterificado o amidado o en donde un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo, un péptido, que suministra el fármaco selectivamente a un diana y/o al citosol de una célula. Estos compuestos pueden producirse a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención está convertido, por ejemplo, en el éster de alquilo, arilo, colina, amino, aciloximetilo, linolenoilo.

25 Cuando puede producirse tautomería, por ejemplo, tautomería de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol se reivindican por separado y junta como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica para estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmers y similares. Si se desea, los isómeros pueden separarse por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para enantiómeros, por ejemplo, usando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, posterior separación de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

35 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal o un solvato o un solvato de tal sal farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en los que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales de utilidad farmacéutica. Así, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma salina y pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las respectivas sales pueden obtenerse por medio de métodos convencionales que conoce un experto en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante o por intercambio aniónico o catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a baja compatibilidad fisiológica, no son directamente apropiados para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

55 "Solvatos" significa formas de adiciones de disolventes que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no

estequiométricas de disolvente. Muchos compuestos tienen tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Por ejemplo, si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, si el disolvente es un éter, el solvato formado es un eterato. Los ejemplos específicos de solvatos incluyen mono- o dihidratos, metanolatos, etanolatos o dietileteratos.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en muchos casos, los solvatos de principios farmacéuticamente activos o sus sales farmacéuticamente aceptables se usan en composiciones farmacéuticas y saben cómo obtener tales solvatos.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o un compuesto profarmacológico de él o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable como principio activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

“Composición farmacéutica” significa uno o más principios activos y uno o más componentes inertes que componen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de los componentes o de la disociación de uno o más de los componentes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más de otros compuestos como principios activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención o un compuesto de profármaco u otros inhibidores de p70S6K. Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones apropiadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, a pesar de que la ruta más apropiadas en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de los estados en tratamiento y de la naturaleza del principio activo. Se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, tumores malignos hematológicos tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer por tratar se selecciona de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o pancreático o glioblastoma.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades modulada por la cascada de p70S6K en mamíferos o trastornos mediados por proliferación aberrante, como cáncer e inflamación.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad.

Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o profármaco del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticancerígeno, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterápico son eficaces juntas para inhibir el crecimiento celular anómalo. Muchos agentes terapéuticos anticancerígenos son actualmente conocidos en la técnica. En una realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un

anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En aún otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un inhibidor de otra proteína cinasa, tal como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dirk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-AIk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

Esta invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, están combinadas con radioterapia eficaz para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la radioterapia son conocidas en la técnica y estas técnicas se pueden usar en la terapia combinada descrita en el presente documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia combinada se puede determinar tal como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radicación con fines de aniquilar y/o inhibir el crecimiento de tales células.

Por consiguiente, esta invención también se refiere a un método para sensibilizar células anómalas en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención o su sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, cantidad que es eficaz para sensibilizar las células anómalas al tratamiento con radiación. La cantidad de compuesto, sal o solvato en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para establecer cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento. La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una de sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo o un derivado isotópicamente marcado del mismo y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas según la manera de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluso intravenosa). Al preparar las composiciones para forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede adoptar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos, prefiriéndose preparaciones sólidas orales con respecto a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir por medio de técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones, de hecho, puede variar y puede ser, de modo conveniente, de entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 60% en peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones de utilidad terapéutica es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o espray.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante como estearato de magnesio; y un agente endulzante como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente endulzante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclada apropiada con un tensioactivo como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones

contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

5 Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que exista una fácil aplicación por jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión con, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales.

10 Una vía de administración apropiada se puede emplear para suministrar a un mamífero, en especial un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente por vía oral.

15 La dosificación eficaz de principio activo empleado puede variar según el compuesto particular empleado, el modo de administración, el estado tratado y la gravedad del estado en tratamiento. Tal dosis puede establecerse con facilidad por un experto en la técnica.

20 Cuando se trata o previene cáncer, inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que se indican los compuestos de la presente invención, se obtienen en general resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, administrados preferiblemente como una única dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total va de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será en general de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede  
25 ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se refiere a un kit que consiste en envases separados de

- a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o una de sal, solvato o profármaco fisiológicamente aceptable del mismo y
- b) una cantidad eficaz de otro principio activo medicamentoso.

30 El kit comprende recipientes apropiados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit puede comprender, por ejemplo, ampollas por separado donde cada una contiene una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad eficaz de otro principio activo medicamentoso en forma disuelta o liofilizada.

35 **Sección experimental**

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Abreviaturas

Designación	
ACN	Acetonitrilo
ATP	Adenosina trifosfato
b	Pico amplio
d	Doblete
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DTT	Ditiotreitól
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
h	Hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinetansulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión

Designación	
CL/EM	Cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masa
m	Multiplete
M	Ion molecular
m/z	Proporción de masa a carga
Me	Metilo
min	Minuto
EM	Espectrometría de masa
N	Normal (unidad de concentración)
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuarteto
Rf	Factor de retención
TA	Temperatura ambiente
Rt.	Tiempo de retención
s	Singlete
Terc	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, usando los materiales apropiados y también se ejemplifican por medio de los siguientes ejemplos específicos.

5 Más aún, al utilizar los procedimientos descritos en el presente documento, junto con experiencia habitual en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento se pueden preparar con facilidad. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género considerado como invención. Los ejemplos también ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán con facilidad que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

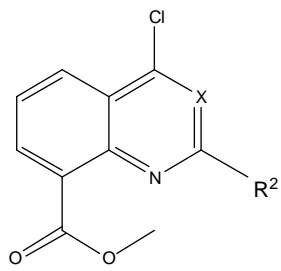
10 Los presentes compuestos se aíslan en general en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas con anterioridad. Las bases de amina libres correspondientes a las sales aisladas se pueden generar por neutralización con una base apropiada, tales como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y extracción de la base liberada de amina libre en un solvente orgánico, seguido de evaporación. La base de amina libre, aislada de esta manera, se puede convertir adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido de adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

20 La invención se ilustrará, pero sin limitación, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas de reacción, las variables tienen el mismo significado que se describió con anterioridad.

A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen comercialmente de proveedores y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron por cromatografía en sílice o HPLC preparativa.

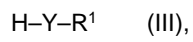
25 La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) y subfórmulas 1 - 19 de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación en el presente documento.

30 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), en donde X es N e Y es NH y todos los otros sustituyentes tienen el significado definido para la fórmula (I) en la reivindicación 1, en donde un éster de ácido carboxílico de fórmula (IV)

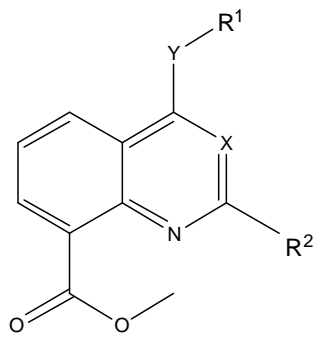


(IV),

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



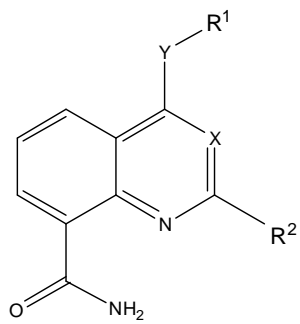
para obtener un compuesto de fórmula (II)



5

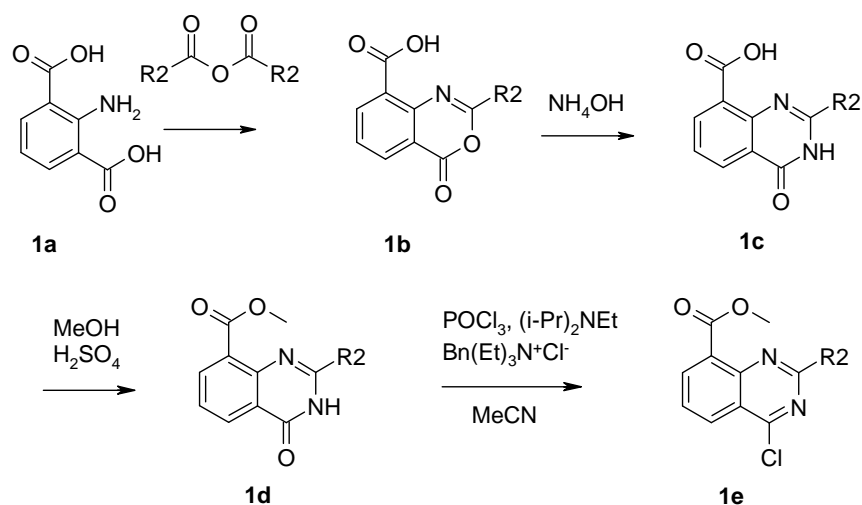
(II),

que, finalmente, se convierte en la amida carboxílica de fórmula (I)

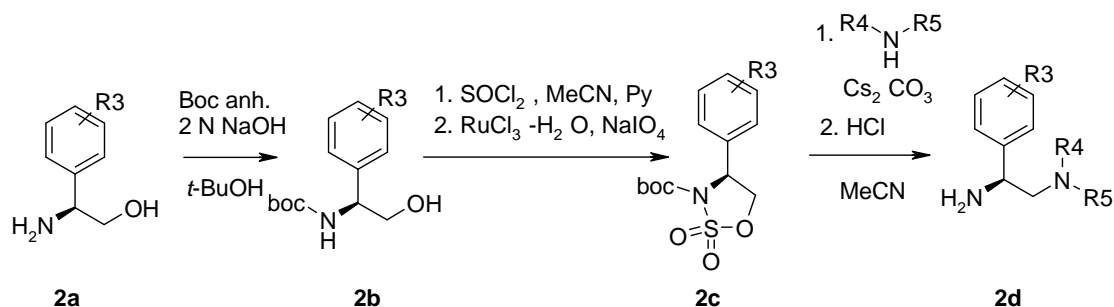


(I).

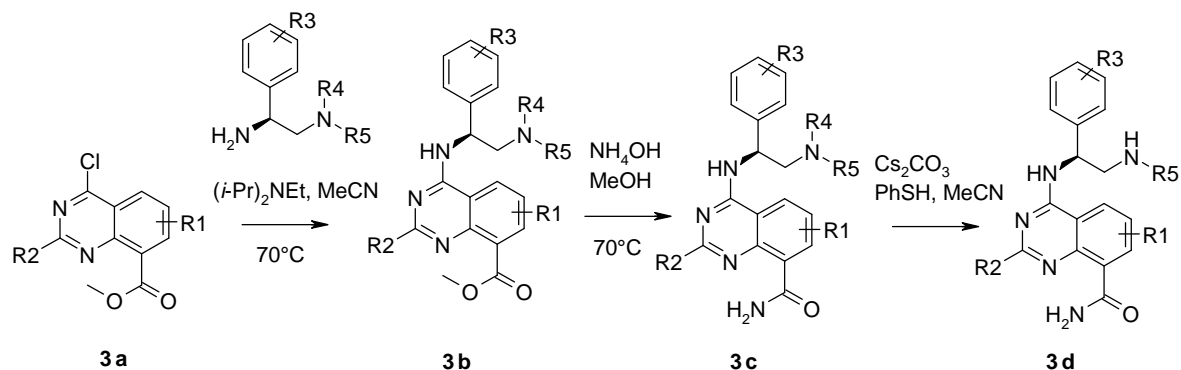
Procedimientos de síntesis generales

Esquema 1

- 5 El calentamiento a reflujo de ácido 2-aminoisoftálico sustituido con un anhídrido carboxílico a 185°C durante 4 horas dio el ácido carboxílico 1b que, después del tratamiento con hidróxido de amonio concentrado, dio ácido oxoquinazolinocarboxílico 1c. La esterificación con metanol y ácido sulfúrico en condiciones de reflujo dio el éster metílico 1d que se convirtió en el éster metílico del ácido 4-cloro-quinazolinocarboxílico 1e después del tratamiento con oxiclورو de fósforo y base de Hunig en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

Esquema 2

- 10 El amino-alcohol 2a se trató con dicarbonato de di-tercbutilo en presencia de hidróxido de sodio 2 N y t-butanol como solvente para obtener el aminoalcohol protegido con Boc 2b. La ciclación con cloruro de tionilo en el producto intermedio de sulfóxido fue seguida por una oxidación con peryodato de sodio en presencia de catalizador de rutenio para proporcionar el producto intermedio cíclico 2c. El ataque nucleofílico de 2c con una amina secundaria y la desprotección de Boc in situ con ácido clorhídrico/metanol dio como resultado la amina deseada 2d.



15

Esquema 3

El derivado de 4-cloroquinazolina 3a se hizo reaccionar con la amina primaria 2d en presencia de base de Hunig

para proporcionar el producto intermedio de 4-aminoquinazolina 3b. La aminólisis del grupo éster con solución metanólica 7 N de amoníaco dio como resultado carboxamida 3c. Cuando R4 es un grupo protector Nosilo, la desprotección con carbonato de cesio en presencia de tiofenol proporciona 3d.

#### Metodología analítica

##### 5 Se realizó CL/EM analítica usando los siguientes tres métodos:

10 Método A: Se usó una columna Discovery C<sup>18</sup>, 5 µm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 µl/min, bucle de la muestra 5 µl, fase móvil: (A) agua con el 0,1% de ácido fórmico, fase móvil (B) metanol con el 0,1% de ácido fórmico; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) ejecuciones en una bomba cuaternaria G1311A (Agilent) con detector de diodos UV/VIS G1315B (Agilent) y detector Finnigan LCQ Duo MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 15-95% (B) en un gradiente lineal de 3,2 min (II) mantenido durante 1,4 min al 95% (B) (III) reducción del 95-15% (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 2,3 min al 15% (B).

15 Método B: Una columna Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 ml /min, bucle de la muestra 10 µl, fase móvil (A) es agua con el 0,05% de TFA, fase móvil (B) es ACN con el 0,05% de TFA; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles de métodos: (I) ejecuciones en una bomba binaria G1312A (Agilent) con detector de diodos UV/Vis G1315B (Agilent) y detector Agilent G1956B (SL) MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 20-85% (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantenido durante 1 min al 85% (B) (III) reducción del 20-85% (B) en un gradiente lineal de 0,2 min (IV) mantenido durante 3,8 min al 20% (B).

20 Método C: Gradiente: 4,2 min/ flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100 agua + 0,1% (vol.) de TFA; acetonitrilo + 0,1% (vol.) de TFA; 0,0 a 0,2 min: 99:01; 0,2 a 3,8 min: 99:01 → 0:100; 3,8 a 4,2 min: 0:100; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; longitud de onda: 220 nm.

#### HPLC quiral analítica

25 Se llevó a cabo una HPLC quiral analítica usando una columna ChiralPak AD-H (250 X 4,6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema de serie Agilent 1100. El método usó un volumen de inyección de 5,0 µl, con una velocidad de flujo de 1 ml/min del 100% de metanol durante 15 min a 25°C y detección UV a 254 y 280 nm.

#### HPLC preparativa

30 Se realizó una HPLC preparativa usando o bien una columna Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD™ 10 µM (30 X 250 mm) o bien una columna Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD 10 µM (30 X 250 mm). Las columnas se usaron a una velocidad de flujo de 60 ml/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de la muestra (10 ml) y un detector ISCO UA-6 UV/Vis. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de solvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de calidad para HPLC. Una ejecución preparativa típica usó un gradiente lineal (por ejemplo, el 0-60% de solvente B durante 60 min).

#### **Ejemplos**

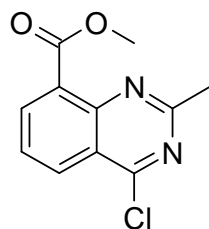
35 Los ejemplos de trabajo presentados a continuación pretenden ilustrar las realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el alcance de la descripción o las reivindicaciones de modo alguno.

#### Síntesis química

En esta sección experimental, se proporcionan detalles para varios compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (I) y sus productos intermedios de síntesis.

##### 40 Productos intermedios de síntesis





4-Cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo (1)

Ácido 2-metil-4-oxo-4H-3,1-benzoxazin-8-carboxílico

5 Se combinaron ácido 2-aminoisofáltico (50,0 g; 276,0 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (250,0 ml; 5,00 V) y se calentaron hasta 140°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se destiló a alto vacío en el evaporador rotativo. El AcOH restante se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se suspendió con éter etílico, se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar el producto intermedio deseado (50,3 g, 89% de rendimiento).

Ácido 2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxílico

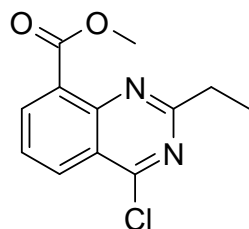
10 El ácido 2-metil-4-oxo-4H-3,1-benzoxazin-8-carboxílico (51,5 g; 251,26 mmol) se disolvió en NH<sub>4</sub>OH (360,0 ml; 6,98 V; solución al 28%). El acetato de amonio (77,5 g; 1,005 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (40 ml), luego se calentó durante 72 h a 80°C en una botella a presión. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, luego se enfrió en hielo y se filtró. El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (33,5 g, 65% de rendimiento).

2-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxilato de metilo

20 El ácido 2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxílico (28,2 g; 138,11 mmol) se disolvió en MeOH seco (1000 ml). Se añadió ácido sulfúrico (29,4 ml; 552,44 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto intermedio deseado en forma de una sal de sulfato. La sal de sulfato (40,6 g, 128,36 mmol) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,87 g, 64,18 mmol) en H<sub>2</sub>O (100 ml). Después de disolver, se formó un precipitado blanquecino. Se añadió H<sub>2</sub>O adicional (100 ml) y el pH se ajustó entre 6 y 7. El sólido blanquecino se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (150 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto intermedio deseado (17,90 g, 64% de rendimiento). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml) para proporcionar otros 1,10 g (4% de rendimiento).

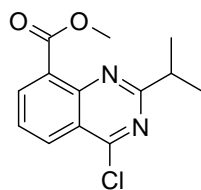
4-Cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo

30 Una suspensión de 2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxilato de metilo (2,00 g; 9,17 mmol; 1,00 eq.) y cloruro de benciltrietilamonio (4,18 g, 18,33 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (5 ml) se trató con DIEA (1,75 ml, 10,1 mmol) y se agitó a medida que se añadía POCl<sub>3</sub> (7,3 ml, 80,2 mmol) lentamente al recipiente. Los contenidos se calentaron hasta 90°C durante 30 min, se enfriaron hasta ~50°C y lentamente se vertieron en NaOH 2 N (80 ml, 160 mmol) y agua (80 ml) que se enfrió en un baño de acetona / hielo seco (hielo formado en el recipiente). El sólido rojizo que se precipitó se filtró, se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% (15 ml) y se secó al vacío para obtener 1 (1,35 g; 62% de rendimiento). CL-EM [236,8 (M+1)]



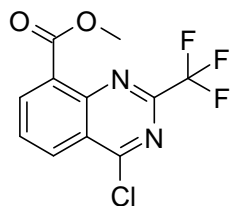
35 4-Cloro-2-etilquinazolin-8-carboxilato de metilo (2)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1 usando anhídrido propiónico. CL-EM [251,0(M+1)]



4-Cloro-2-isopropilquinazolin-8-carboxilato de metilo (3)

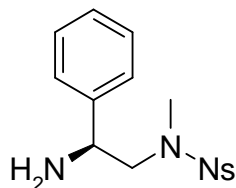
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1 usando anhídrido isobutírico. CL-EM [265,0(M+1)]



5

Éster metílico del ácido 4-cloro-2-trifluorometil-quinazolin-8-carboxílico (4)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1 usando anhídrido trifluoroacético. CL-EM [291,0(M+1)]



10

N-[(2S)-2-Amino-2-feniletíl]-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (5)

[(1S)-Fenil]-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo

S-Aminoalcohol (1 g), dicarbonato de di-terc-butilo y NaOH se suspendieron en tBuOH y se agitaron durante 5 h a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50°C, se añadió a H<sub>2</sub>O (50 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó al vacío para proporcionar el producto intermedio deseado.

15

[(1S)-Fenil]-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo

Una solución de SOCl<sub>2</sub> en MeCN (12,0 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió hasta -40°C. Una solución de [(1S)-fenil]-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo en CH<sub>3</sub>CN (12,0 ml) se añadió lentamente gota a gota por medio de una jeringa. Se añadió piridina gota a gota y la reacción se dejó agitar durante 30 min antes de retirar el baño de hielo seco/MeCN. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentró y se secó al vacío. El producto intermedio resultante, hidrato de tricloro-rutenio (0,08 g; 0,35 mmol) y metaperiodato de sodio (0,21 ml; 4,16 mmol) se disolvieron en CH<sub>3</sub>CN (3 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente del 0 al 30% de EtOAc en hexanos para obtener el producto intermedio deseado (600 mg, 45% de rendimiento global).

20

25

((1S)-2-{Metil[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino}-1-feniletíl)carbamato de terc-butilo

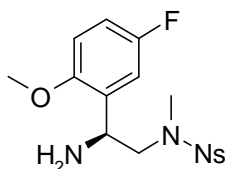
2,2-Dióxido de (4S)-4-fenil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1 g; 3,34 mmol), N-metil-4-nitrobencensulfonamida (722 mg; 3,34 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,40 ml; 5,01 mmol) se disolvieron en CH<sub>3</sub>CN (25 ml) y se

30

agitaron durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto intermedio deseado (1,12 g; 77%).

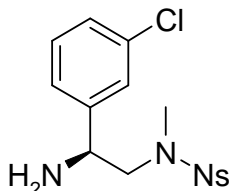
N-[(2S)-2-Amino-2-feniletil]-N-metil-4-nitrobencensulfonamida

- 5 Se añadió HCl 4 M/dioxano (6 ml) a ((1S)-2-{metil[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino}-1-feniletil)carbamato de terc-butilo (1,05 g; 2,41 mmol) y se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar 5 (763 mg; 85% de rendimiento) en forma de un sólido blanco (sal de HCl). CL-EM [336 (M+1)]



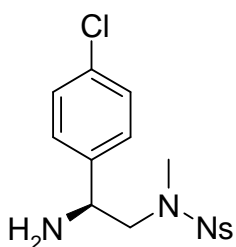
N-[(2S)-2-Amino-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)etil]-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (6)

- 10 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [384 (M+1)]



N-[(2S)-2-Amino-2-(3-clorofenil)etil]-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (7)

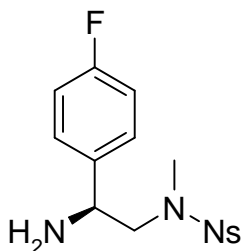
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [407 (M+1)]



15

N-[(2S)-2-Amino-2-(4-clorofenil)etil]-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (8)

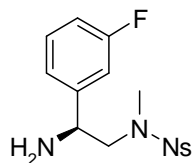
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [370 (M+1)]



- 20 N-[(2S)-2-Amino-2-(4-fluorofenil)etil]-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (9)

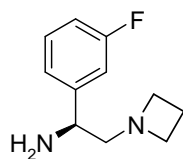
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-

nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [354 (M+1)]



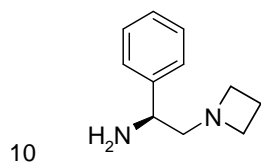
N-[(2S)-2-Amino-2-(3-fluorofenil)etil]-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (10)

- 5 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [354 (M+1)]



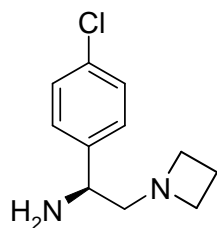
(1S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluorofenil)etanamina (11)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando azetidina y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [195 (M+1)]



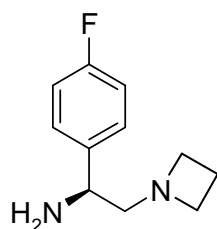
(S)-2-Azetidin-1-il-1-fenil-etilamina (12)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando azetidina y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [177 (M+1)]



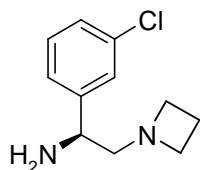
- 15 (S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-etilamina (13)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando azetidina y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [211 (M+1)]



(1S)-2-Azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)etanamina (14)

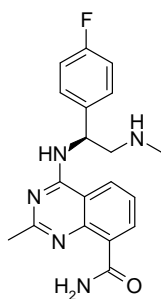
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando azetidina y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [195 (M+1)]



(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-cloro-fenil)-etilamina (15)

- 5 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando azetidina y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [211 (M+1)]

Compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (I)



4-(((1S)-1-(4-Fluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (16)

- 10  $Cl_{50}$  p70S6K [nM]: 2,8

4-(((1S)-1-(4-Fluorofenil)-2-{metil[(4-nitrofenil)sulfonil]amino}etil)-amino)-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo

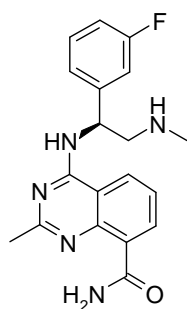
Se disolvieron 1 (100 mg; 0,42 mmol), 9 (123 mg; 0,32 mmol) y DIEA (0,23 ml) en  $CH_3CN$  (4 ml) y se agitó a 70°C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto intermedio crudo deseado.

4-(((1S)-1-(4-Fluorofenil)-2-{metil[(4-nitrofenil)sulfonil]amino}etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida

- 15 El 4-(((1S)-1-(4-fluorofenil)-2-{metil[(4-nitrofenil)sulfonil]-amino}etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo crudo (177 mg; 0,32 mmol) se trató con amoníaco metanólico (10 ml, 7 M) y se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto intermedio crudo deseado. (M + H) 539,1

4-(((1S)-1-(4-Fluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida

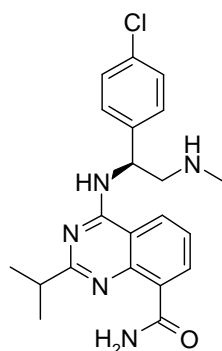
- 20 4-(((1S)-1-(4-Fluorofenil)-2-{metil[(4-nitrofenil)sulfonil]amino}etil)-amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida cruda (161 mg; 0,30 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (488 mg; 1,50 mmol) se suspendieron en  $CH_3CN$  (7 ml) y se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. El bencenotiol (0,12 ml; 1,20 mmol) se añadió por medio de una jeringa y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMSO (3 ml) y se purificó por cromatografía en fase inversa (Yamazen, tampón básico) para proporcionar 16 (46 mg; 43% de rendimiento) en forma de base libre. CL-EM [354 (M+1)]



4-[(1S)-1-(3-Fluorofenil)-2-(metilamino)etil]amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (17)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 139

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 10. CL-EM [354,2 (M+1)]

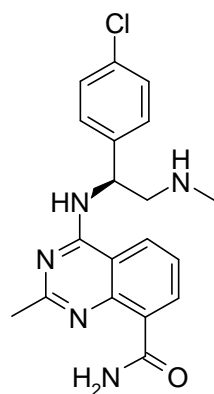


5

4-[(1S)-1-(4-Chlorofenil)-2-(metilamino)etil]amino)-2-isopropilquinazolin-8-carboxamida (18)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 23

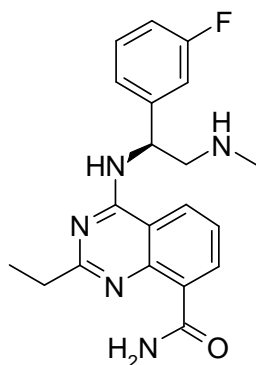
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 3 y 8. CL-EM [398,2 (M+1)]



10 4-[(1S)-1-(4-Chlorofenil)-2-(metilamino)etil]amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (19)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0,83

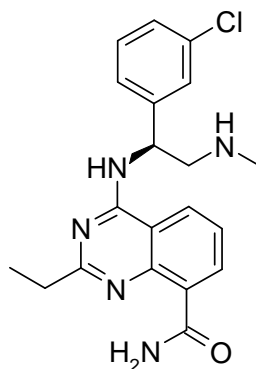
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 8. CL-EM [370,2 (M+1)]



2-Etil-4-((1S)-1-(3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)aminoquinazolin-8-carboxamida (20)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,97

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 2 y 10. CL-EM [368,2 (M+1)]

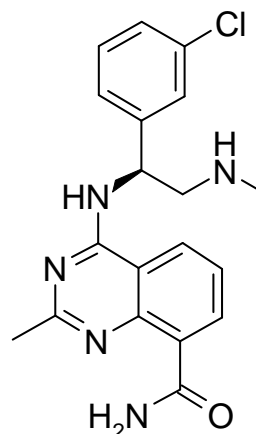


5

4-((1S)-1-(3-clorofenil)-2-(metilamino)etil)amino-2-etilquinazolin-8-carboxamida (21)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0,87

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 2 y 7. CL-EM [384,2 (M+1)]

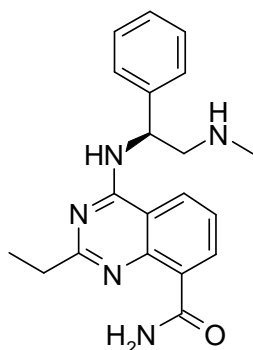


10

4-((1S)-1-(3-clorofenil)-2-(metilamino)etil)amino-2-metilquinazolin-8-carboxamida (22)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 0,98

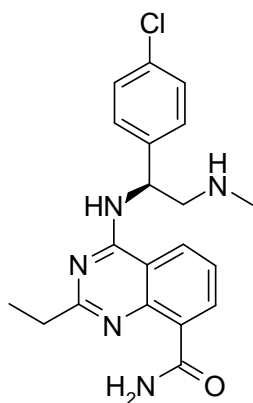
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 7. CL-EM [370,1 (M+1)]



2-Etil-4-((1S)-2-(metilamino)-1-feniletil)aminoquinazolin-8-carboxamida (23)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 11

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 2 y 5. CL-EM [350,2 (M+1)]

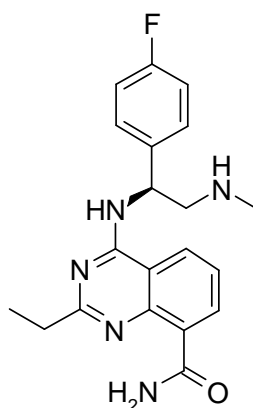


5

4-((1S)-1-(4-clorofenil)-2-(metilamino)etil)amino-2-etilquinazolin-8-carboxamida (24)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,4

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 2 y 8. CL-EM [384,2 (M+1)]

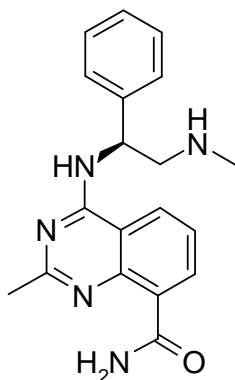


10 2-Etil-4-((1S)-1-(4-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)aminoquinazolin-8-carboxamida (25)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 10

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 2 y 9. CL-EM [368,2 (M+1)]

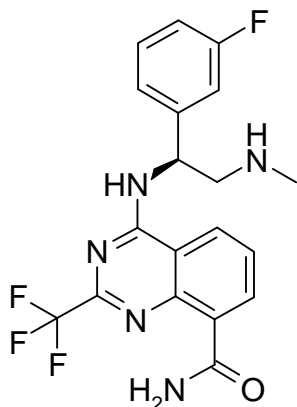




2-Metil-4-[[1(S)-2-(metilamino)-1-feniletil]amino]quinazolin-8-carboxamida (26)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 6,46

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 5. CL-EM [336 (M+1)]

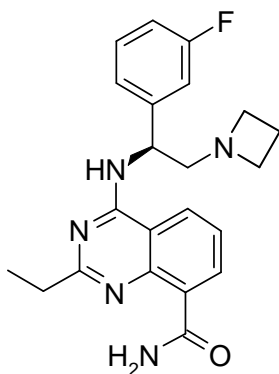


5

4-[[1(S)-1-(3-Fluorofenil)-2-(metilamino)etil]amino]-2-(trifluorometil)-quinazolin-8-carboxamida (27)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 4,3

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 4 y 10. CL-EM [408 (M+1)]



10 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico (28)

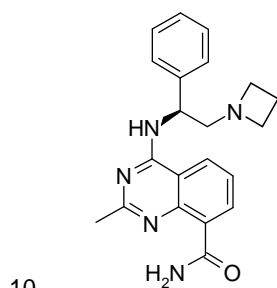
Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 18,5

Éster metílico del ácido 4-[(S)-23-azetidín-1-il-(3-fluorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico

Se disolvieron 2 (100 mg; 0,40 mmol), 11 (69 mg; 0,36 mmol; 0,90 eq.) y TEA (0,28 ml; 1,99 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (6 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto intermedio deseado. CL-EM [409 (M+1)].

Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-2-il-2-(3-fluorofenil)-etilamino]-2-etilquinazolin-8-carboxílico

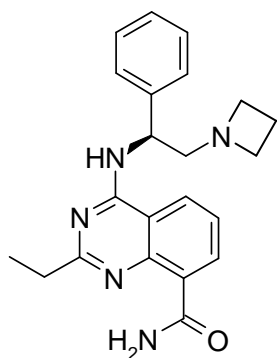
- 5 El 4-[[1(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluorofenil)etil]amino]-2-etilquinazolin-8-carboxilato de metilo (70,00 mg; 0,17 mmol) se suspendió en amoníaco metanólico (0,98 ml; 7,00 M; 6,85 mmol) y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH:EtOAc = 1:9) para proporcionar 28 (15 mg). CL-EM [394 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,21 (3H), 1,91 (2H), 2,50 (2H), 2,74 (3H), 3,00 (1H), 3,13 (2H), 5,50 (1H), 7,22 (1H), 7,30 (2H), 7,44 (2H), 7,54 (1H), 7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,69 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-fenil-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico (29)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5,84

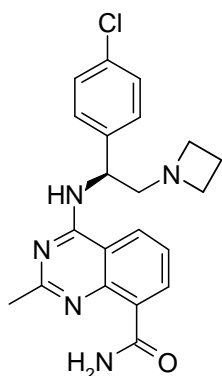
- 15 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 1 y 12. CL-EM [362 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,90 (2H), 2,47 (5H), 2,74 (1H), 2,97 (1H), 3,16 (2H), 5,49 (1H), 7,22 (1H), 7,30 (4H), 7,44 (2H), 7,54 (1H), 7,78 (1H), 8,55 (3H), 10,69 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-fenil-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico (30)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 33,6

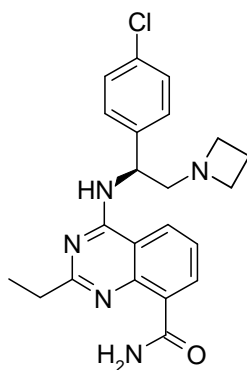
- 20 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 2 y 12. CLEM [376 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,21 (3H), 1,91 (2H), 2,50 (2H), 2,74 (3H), 3,00 (1H), 3,13 (2H), 5,50 (1H), 7,22 (1H), 7,30 (3H), 7,44 (2H), 7,54 (1H), 7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,69 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico (31)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 2,6

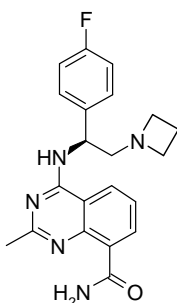
- 5 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 1 y 13. CL-EM [397 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,90 (2H), 2,46 (3H), 2,50 (2H), 2,74 (1H), 2,97 (1H), 3,16 (2H), 5,45 (1H), 7,47 (2H), 7,52 (1H), 7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,55 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico (32)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 5,5

- 10 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 2 y 13. CLEM [411 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,21 (3H), 1,91 (2H), 2,5 (1H), 2,73 (3H), 2,98 (1H), 3,13 (3H), 5,43 (1H), 7,37 (3H), 7,47 (2H), 7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,66 (1H).

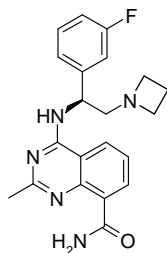


Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico (33)

- 15 Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 44

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 1 y 14. CLEM [380 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,90 (2H), 2,47 (5H), 2,7461 (1H), 2,97 (1H), 3,16 (2H), 5,49 (1H), 7,47 (2H), 7,52 (1H),

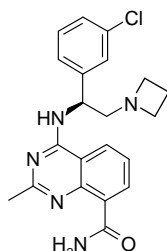
7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,55 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico (34)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 7

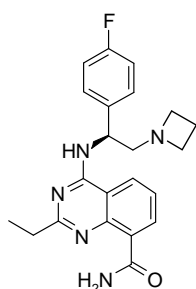
- 5 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 1 y 11. CL-EM [380 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,91 (2H), 2,4821 (5H), 2,75 (1H), 2,98 (1H), 3,16 (2H), 5,49 (1H), 7,47 (2H), 7,52 (1H), 7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,55 (1H).



Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(3-clorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico (35)

- 10 Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,3

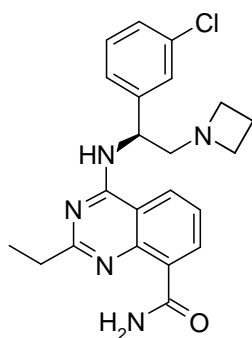
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 1 y 15. CL-EM [396 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,91 (2H), 2,48 (5H), 2,74 (1H), 2,98 (1H), 3,16 (2H), 5,49 (1H), 7,47 (2H), 7,52 (1H), 7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,55 (1H).



- 15 Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-yl-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico (36)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 30

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 2 y 14. CL-EM [394 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,21 (3H), 1,99 (2H), 2,50 (1H), 2,73 (3H), 2,98 (1H), 3,13 (3H), 5,43 (1H), 7,37 (3H), 7,47 (2H), 7,78 (1H), 8,56 (3H), 10,66 (1H).

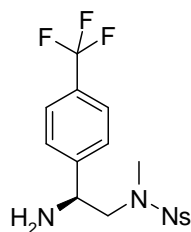


Amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico (37)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1,7

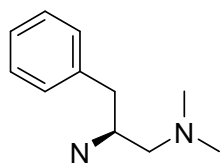
- 5 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 28 usando 2 y 15. CL-EM [410 (M+1)].  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1,23 (3H), 1,94 (2H), 2,50 (1H), 2,75 (3H), 2,98 (1H), 3,20 (3H), 5,43 (1H), 7,35 (3H), 7,44 (2H), 7,78 (1H), 8,53 (3H), 10,64 (1H).

Productos intermedios de síntesis



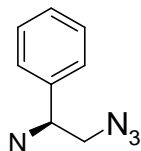
N-[(2S)-2-Amino-2-(4-trifluorometil-fenil)etil]-N-metil-4-nitrobenzensulfonamida (38)

- 10 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobenzensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [404 (M+1)]



(S)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimetil-3-fenilpropano-1,2-diamina (39)

- 15 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando dimetilamina y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [179 (M+1)]



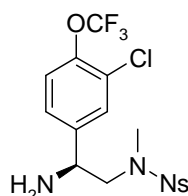
(S)-2-Azido-1-fenil-etilamina (40)

- 20 A una solución de [(1S)-fenil]-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo (237 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y TEA (278 μl; 2,0 mmol; 2,0 eq.) en DCM (5 ml) a 0°C, se añadió cloruro de 4-metilbencensulfonilo (210 mg, 1,1 mmol, 1,1 eq.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre

MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto crudo se purificó por Biotage con el 0-30% de acetato de etilo en hexano para obtener 4-metilbencensulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletilo en forma de un sólido blanco con el 93% de rendimiento.

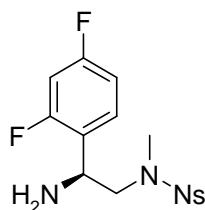
5 La mezcla de 4-metilbencensulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-feniletilo (350 mg, 0,9 mmol, 1,0 eq.) y azida sódica (117 mg, 1,8 mmol, 2,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener [(1S)-2-azido-1-feniletil]carbamato de terc-butilo con el 90% de rendimiento.

10 A una solución de [(1S)-2-azido-1-feniletil]carbamato de terc-butilo (210 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (2,0 ml, 8,0 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter. El precipitado se filtró y se lavó con éter para obtener (S)-2-azido-1-fenil-etilamina 40 en forma de un sólido blanco con el 85% de rendimiento. CL-EM [163 (M+1)]



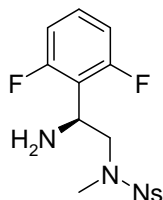
15 (S)-N-(2-Amino-2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (41)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [454 (M+1)]



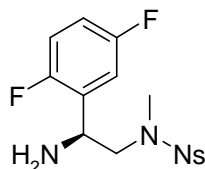
(S)-N-(2-Amino-2-(2,4-difluorofenil)etil)-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (42)

20 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [372 (M+1)]



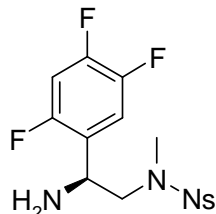
(S)-N-(2-Amino-2-(2,6-difluorofenil)etil)-N-metil-4-nitrobencensulfonamida (43)

25 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobencensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [372 (M+1)]

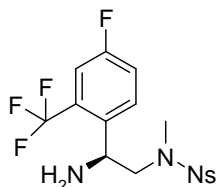


(S)-N-(2-Amino-2-(2,5-difluorofenil)etil)-N-metil-4-nitrobenzensulfonamida (44)

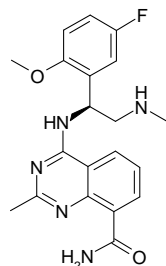
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobenzensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [372 (M+1)]

5 (S)-N-(2-Amino-2-(2,4,5-trifluorofenil)etil)-N-metil-4-nitrobenzen-sulfonamida (45)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobenzensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [390 (M+1)]

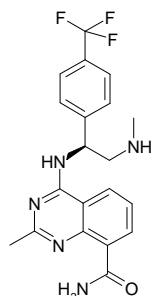
(S)-1-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-N\*2\*,N\*2\*-dimetil-etan-1,2-diamina (46)

10 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobenzensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [422 (M+1)]

Compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (I)Amida del ácido 4-[(S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metilamino-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico (47)

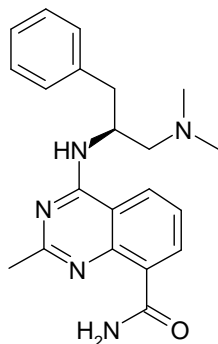
15 Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 12

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 6. CL-EM [384 (M+1)].

Amida del ácido 2-metil-4-[(S)-2-metilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (48)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

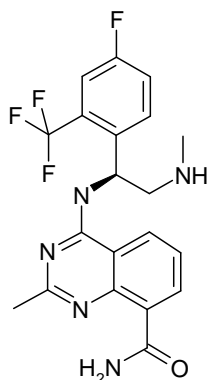
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 38. CL-EM [404 (M+1)].



Amida del ácido 4-((S)-1-bencil-2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-quinazolin-8-carboxílico (49)

5 Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 452

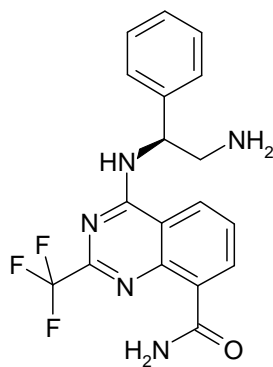
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 39. CL-EM [364 (M+1)].



4-[(1S)-1-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-(metilamino)etil]amino-2-metilquinazolin-8-carboxamida (50)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 260

10 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 46. CL-EM [422 (M+1)].



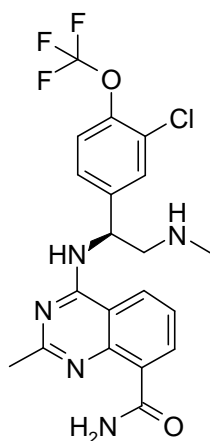
Amida del ácido 4-((S)-2-amino-1-fenil-etilamino)-2-trifluorometil-quinazolin-8-carboxílico (51)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 8



5 A una solución del cloruro 4 (175 mg, 0,60 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se añadió la amina 40 (132 mg, 0,66 mmol) y la reacción se calentó hasta 65°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con cloruro de sodio saturado y se añadió acetato de etilo. La mezcla bifásica se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna del residuo resultante (diclorometano al 10% de metanol en diclorometano) dio el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido, CLEM (ESI) 417 (M+H). Este material se disolvió en isopropanol (5,0 ml) y el hidróxido de amonio (10,0 ml) se añadió lentamente y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El volumen total de la reacción se redujo a ¼ al vacío y esta solución se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La solución bifásica se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El extracto se concentró en la amida del ácido 4-((S)-2-azido-1-fenil-etilamino)-2-trifluorometil-quinazolin-8-carboxílico cruda cuyo pico principal mostró el m/z correcto por análisis de CL/EM, CLEM (ESI) 402 (M+H).

15 La azida cruda se disolvió en etanol (15 ml) y se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 5%. La solución heterogénea se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y luego la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró en una película amarilla pálida. Este material se redisolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml) y se trató con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (4,0 ml) durante 15 minutos. La reacción se concentró luego hasta sequedad y el sólido resultante se trituró tres veces con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (sal de HCl) en forma de un polvo amarillo pálido (202 mg) en el 57% a lo largo de las cuatro etapas previas. CL-EM [376 (M+1)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,19 - 3,38 (m, 1 H) 3,67 - 3,89 (m, 1 H) 5,76 (s. a., 1 H) 7,31 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=7,52 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 7,84 (t, J=7,86 Hz, 1 H) 7,89 - 8,06 (m, 1 H) 8,63 (dd, J=7,52, 1,37 Hz, 1 H) 9,01 (d, J=8,40 Hz, 2 H) 9,48 (s. a., 1 H) 9,90 (s, 1 H).



(S)-4-((1-(3-Chloro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (52)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

25 (S)-4-((2-(4-Amino-N-metilfenilsulfonamido)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo

30 A una solución de 2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-carboxilato de metilo (91,65 mg; 0,42 mmol; 1,20 eq.) en NMP (3 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (104,58 µl; 0,70 mmol; 2,00 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió PyBOP (273,21 mg; 0,52 mmol; 1,50 eq.) y se agitó durante 10 minutos antes de añadir una solución de clorhidrato de N-(2S)-2-amino-2-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]etil-N-metil-4-nitrobencensulfonamida 41 (171,60 mg; 0,35 mmol; 1,00 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (60,96 µl; 0,35 mmol; 1,00 eq.) en NMP (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

35 Después de 14 h, la reacción se diluyó con agua y se purificó por HPLC preparativa para obtener 110 mg (41%) de (S)-4-((2-(4-amino-N-metilfenilsulfonamido)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. CL-EM [655 (M+1)]

(S)-4-((2-(4-Amino-N-metilfenilsulfonamido)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida

40 A un vial de reacción con barra de agitación magnética se añadió trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino-etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo

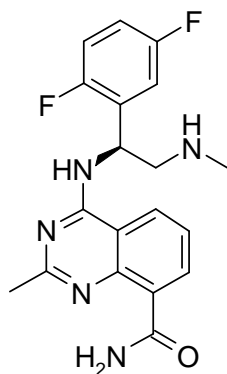
(268,82 mg; 0,35 mmol; 1,00 eq.), DMSO (2 ml), IPA (2 ml) y NH<sub>4</sub>OH concentrado (2 ml). El recipiente se selló y la reacción se agitó a 70°C durante la noche.

La reacción se sometió a tratamiento final (EA / agua) y luego se concentró para obtener 80 mg (36%) del producto intermedio crudo. CL-EM [640 (M+1)]

5 (S)-4-((1-(3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida

(S)-4-((2-(4-Amino-N-metilfenilsulfonamido)-1-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida cruda (80,00 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.) se disolvió en acetonitrilo (4,0 ml). El carbonato de cesio (245 mg, 6,0 eq.) se añadió y la suspensión se agitó durante 10 minutos. El bencenotiol (51,18 µl; 0,50 mmol; 4,0 eq.) se añadió por medio de una jeringa y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (3 ml) y la reacción homogénea se purificó directamente por HPLC preparativa para obtener 28 mg (41%) del compuesto 52. CL-EM [454 (M+1)]

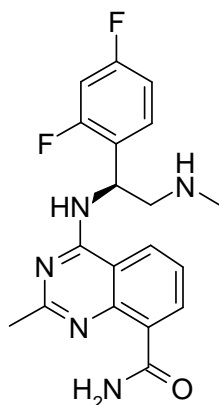
10



(S)-4-((1-(2,5-Difluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (53)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 3

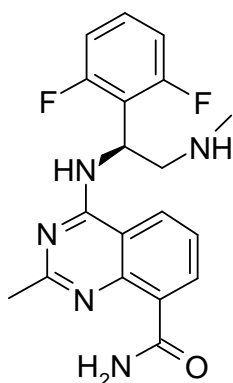
15 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 52 usando 1 y 44. CL-EM [372 (M+1)]



(S)-4-((1-(2,4-Difluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (54)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 7

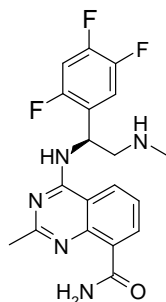
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 52 usando 1 y 42. CL-EM [372 (M+1)]



(S)-4-((1-(2,6-Difluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (55)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 6

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 52 usando 1 y 43. CL-EM [372 (M+1)]



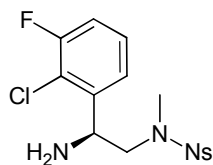
5

(S)-2-Metil-4-((2-(metilamino)-1-(2,4,5-trifluorofenil)etil)amino)quinazolin-8-carboxamida (56)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 1

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 52 usando 1 y 45. CL-EM [390 (M+1)]

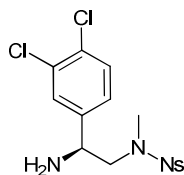
Productos intermedios de síntesis



10

N-(2S)-Amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)etil)-N-metil-4-nitrobenzen-sulfonamida (57)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-nitrobenzensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [388,1 (M+1)]



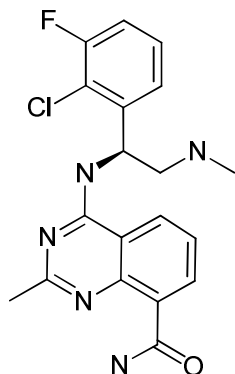
15

N-(2S)-Amino-2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-metil-4-nitrobenzen-sulfonamida (58)

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 5 usando N-metil-4-

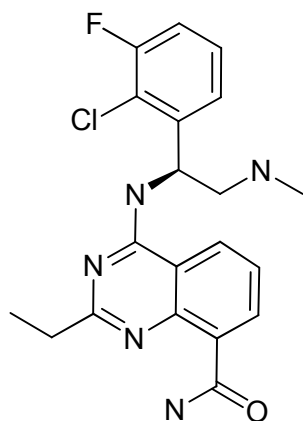
nitrobenzensulfonamida y el correspondiente aminoalcohol. CL-EM [404,1 (M+1)]

Compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (I)



(S)-4-((1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (59)

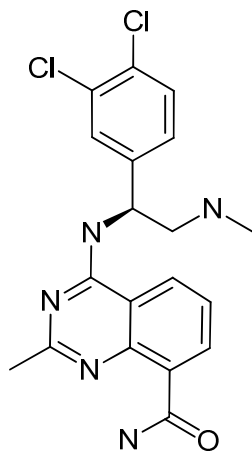
5 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 57. CL-EM [370,2 (M+1)]



(S)-4-((1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-etilquinazolin-8-carboxamida (60)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 9

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 2 y 57. CL-EM [402,4 (M+1)]



10

(S)-4-((1-(3,4-Diclorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (61)

Cl<sub>50</sub> p70S6K [nM]: 330

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 16 usando 1 y 58. CL-EM [404,4 (M+1)]

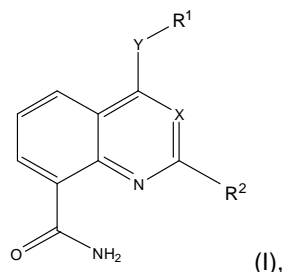
Actividad biológica

Ensayo enzimático de P70S6K

- 5 Se diluyen compuestos inhibidores de P70S6K y se disponen en placas de 96 pocillos. Una mezcla de reacción que incluye los siguientes componentes se añade luego a la placa con compuesto para iniciar la reacción enzimática; P70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) se mezcla con ATP 24  $\mu$ M en un tampón de ensayo que contiene Hepes 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0,015% y 1  $\mu$ M del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de proteína ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). La reacción se incuba durante 90 min a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. La proporción de sustrato y péptido producto (fosforilado) se analiza en un instrumento Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de -1,4 psi y voltajes aguas arriba y aguas abajo de -3000 y -700, respectivamente. Los picos de producto se resuelven antes de los picos de sustrato en los cromatogramas resultantes.
- 10
- 15 Para evaluar el potencial de inhibición de los compuestos, se determinaron los valores de Cl<sub>50</sub>, tal como se muestra en la sección de síntesis química anterior.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula (I)



y sus sales, solvatos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables,

5 en donde

X es N o C-R<sup>3</sup>,

Y es NH, O o está ausente,

R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> o L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

10 R<sup>2</sup> es A, Hal, OH, OA, SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHA, NH-L<sup>1</sup>-Ar, NHCOA, NHCO-L<sup>1</sup>-Ar, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>-Ar, NHCONHA, NHCONH-L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-Ar, O-L<sup>1</sup>-Ar, L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

15 L<sup>1</sup> es un enlace sencillo, metileno o metileno sustituido con metilo, en donde el metileno o el grupo metilo del metileno sustituido con metilo puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal, OH, CN, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOH, N<sub>3</sub>, etenilo o etinilo, y/o monosustituido con R<sup>4</sup> y en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S o por un grupo -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO-, -SO<sub>2</sub>- o -NHCO-,

R<sup>3</sup> es H, A, Hal, OH, COOH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> o CN,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son cada uno, de modo independiente entre sí, Ar o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,

20 L<sup>2</sup> es -NHCO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -NHCONA-, -NHCOA-, -O-, -S-, -NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -CONHCONH-, -NHCONHCO- o -A-,

25 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A y/o SO<sub>2</sub>Hal,

y en donde un átomo de N del anillo puede estar sustituido con un átomo de O para formar un grupo N-óxido,

y en donde en el caso de un ciclo aromático bicíclico en dos de los anillos puede estar parcialmente saturado,

30 A es un alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal y en donde uno o dos grupos CH<sub>3</sub> pueden estar reemplazados por OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> o CN,

35 LA es un alquilo no ramificado o ramificado, lineal que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal,

Hal es F, Cl, Br o I.

2. Compuestos según la reivindicación 1, y sus sales, solvatos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables, en donde

X es N,

5 Y es NH,

R<sup>1</sup> es L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup> es LA, Hal, OH, O(LA), SH, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH(LA), NHCO(LA), NHSO<sub>2</sub>(LA), NHCONH(LA),

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con NH<sub>2</sub> o NH(LA), N(LA)<sub>2</sub> o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,

10 R<sup>4</sup> es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OH, SH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONHA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A y/o SO<sub>2</sub>Hal,

15 A es un alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal y en donde uno o dos grupos CH<sub>3</sub> pueden estar reemplazados por OH, SH, NH<sub>2</sub>, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, NHCOOH, NHCONH<sub>2</sub> o CN,

20 LA es un alquilo no ramificado o ramificado, lineal que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal,

Hal es F, Cl, Br o I.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en donde los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado en la reivindicación 2, pero en donde

en la subfórmula 1

25 R<sup>2</sup> es LA,

en la subfórmula 2

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino, dimetilamino o azetidina,

en la subfórmula 3

30 R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o que está monosustituido con Hal,

en la subfórmula 4

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

en la subfórmula 5

35 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino,

en la subfórmula 6

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con azetidin-1-ilo,

en la subfórmula 7

R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido,

en la subfórmula 8

R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,

5 en la subfórmula 9

R<sup>2</sup> es LA,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

en la subfórmula 10

10 R<sup>2</sup> es LA,

R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 11

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

15 R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 12

R<sup>2</sup> es LA,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

20 R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 13

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

25 R<sup>4</sup> es fenilo que no está sustituido o monosustituido con Hal,

en la subfórmula 14

R<sup>2</sup> es LA,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

30 R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,

en la subfórmula 15

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,



R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,  
en la subfórmula 16

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

5 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino,

R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,  
en la subfórmula 17

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

10 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con azetidín-1-ilo,

R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta o para con F o Cl,  
en la subfórmula 18

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

15 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidina,

R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta con F o Cl,  
en la subfórmula 19

R<sup>2</sup> es metilo, etilo, isopropilo o trifluorometilo,

20 L<sup>1</sup> es metileno sustituido con metilo, en donde el grupo metilo del metileno sustituido con metilo está monosustituido con metilamino o azetidín-1-ilo,

R<sup>4</sup> es fenilo que está sustituido en posición meta con F o Cl,

y sus sales, solvatos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

4-{{(1S)-1-(4-fluorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}-2-metilquinazolin-8-carboxamida,

25 4-{{(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}-2-metilquinazolin-8-carboxamida,

4-{{(1S)-1-(4-clorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}-2-isopropilquinazolin-8-carboxamida,

4-{{(1S)-1-(4-clorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}-2-metilquinazolin-8-carboxamida,

2-etil-4-{{(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}quinazolin-8-carboxamida,

4-{{(1S)-1-(3-clorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}-2-etilquinazolin-8-carboxamida,

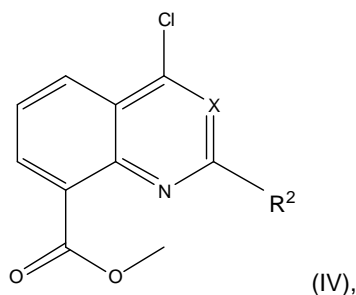
30 4-{{(1S)-1-(3-clorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}-2-metilquinazolin-8-carboxamida,

2-etil-4-{{(1S)-2-(metilamino)-1-fenilet]amino}quinazolin-8-carboxamida,

4-{{(1S)-1-(4-clorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}-2-etilquinazolin-8-carboxamida,

2-etil-4-{{(1S)-1-(4-fluorofenil)-2-(metilamino)etil]amino}quinazolin-8-carboxamida,

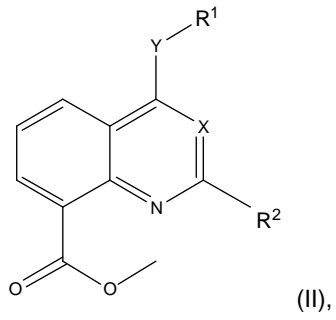
- 2-metil-4-[[[(1S)-2-(metilamino)-1-feniletil]amino]quinazolin-8-carboxamida,  
 4-[[[(1S)-1-(3-fluorofenil)-2-(metilamino)etil]amino]-2-(trifluorometil)-quinazolin-8-carboxamida,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-fenil-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico,  
 5 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-fenil-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico,  
 10 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-2-metil-quinazolin-8-carboxílico,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico,  
 amida del ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-2-etil-quinazolin-8-carboxílico,  
 y sus sales, solvatos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables.
5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables, como principio activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables, para usarse como un medicamento.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables, para usarse en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.
8. Compuesto para usarse según la reivindicación 7, o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables, en donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, preferiblemente elegido de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o pancreático o glioblastoma.
9. Conjunto (kit) que consiste en envases separados de
- 25 a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables, y  
 b) una cantidad eficaz de otro principio activo medicamentoso.
10. Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula (I),
- 30 en donde X es N e Y es NH y todos los otros sustituyentes tienen el significado definido para la fórmula (I) en la reivindicación 1, en donde un éster de ácido carboxílico de fórmula (IV)



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)

H-Y-R<sup>1</sup> (III),

para obtener un compuesto de fórmula (II)



5 que, finalmente, se convierte en la amida carboxílica de fórmula (I)

