

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 702**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) A61P 27/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 409/12	(2006.01)	
C07D 239/95	(2006.01)	
A61K 31/517	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013 E 13733200 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2864322**

54 Título: **Moduladores de ruta del complemento y usos de los mismos**

30 Prioridad:

20.06.2012 US 201261662002 P
11.03.2013 US 201361776244 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2016

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

GROB, JONATHAN E.;
MAC SWEENEY, AENGUS;
DECHANTSREITER, MICHAEL A.;
MILTZ, WOLFGANG;
RANDL, STEFAN;
SEDRANI, RICHARD;
SELLNER, HOLGER;
SIROCKIN, FINTON y
VALEUR, ERIC

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 584 702 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

Moduladores de ruta del complemento y usos de los mismos

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a la inhibición de la ruta alternativa del complemento y particularmente a la inhibición del factor B, en pacientes que padecen estados y enfermedades asociados con la activación de la ruta alternativa del complemento tal como degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

Antecedentes de la invención

- 10 El sistema del complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innata y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres rutas de activación: las rutas clásica, de lectinas y alternativa (V. M. Holers, In *Clinical Immunology: Principles and Practice*, ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Moléculas procedentes de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas rutas dando como resultado la formación de complejos de proteasa conocidos como la C3-convertasa y la C5-convertasa. La ruta clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, que normalmente se activa por la formación de complejos antígeno-anticuerpo. También puede
15 activarse de una manera independiente de anticuerpos por la unión de la proteína C-reactiva complejada a ligando y por muchos patógenos incluyendo bacterias Gram negativas. La ruta alternativa es una cascada dependiente de magnesio que se activa por deposición y activación de C3 sobre determinadas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y determinados materiales de biopolímero).
- 20 El factor B puede ser una diana adecuada para la inhibición de esta amplificación de las rutas del complemento porque su concentración en plasma en seres humanos normalmente es de aproximadamente 200 µg/ml (o aproximadamente 2 µM), y se ha mostrado que es una enzima crítica para la activación de la ruta alternativa del complemento (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard. *J. Exp. Med.*, 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 1985; 312:395-401).
- 25 La degeneración macular es un término clínico que se usa para describir a una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con anomalías de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio pigmentario de la retina. En el centro de la retina está la mácula lútea, que tiene aproximadamente de 1/3 a 1/2 cm de diámetro. La mácula proporciona visión detallada, particularmente en el centro (la fóvea), debido a que los conos tienen densidad superior y debido a la alta razón de células ganglionares con respecto a células fotorreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, la capa nuclear y las células
30 interiores, y las capas plexiformes están desplazados todos ellos hacia un lado (en lugar de descansar encima de las células fotorreceptoras), permitiendo así que la luz tenga una trayectoria más directa hacia los conos. Bajo la retina está la coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentario de la retina (EPR), que está entre la retina neural y la coroides. Los vasos sanguíneos coroides proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.
- 35 La degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la forma más prevalente de degeneración macular, está asociada con pérdida progresiva de agudeza visual en la parte central del campo visual, cambios en la visión en color y adaptación y sensibilidad anómalas a la oscuridad. Dos manifestaciones clínicas principales de la DMAE se han descrito como la forma seca, o atrófica, y la forma neovascular, o exudativa. La forma seca está asociada con muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, que se requiere para la visión fina usada para actividades
40 tales como leer, conducir o reconocer caras. Aproximadamente el 10-20% de estos pacientes con DMAE evolucionan a la segunda forma de DMAE, conocida como DMAE neovascular (también denominada DMAE húmeda).
- 45 La DMAE neovascular se caracteriza por el crecimiento anómalo de vasos sanguíneos bajo la mácula y por escape vascular, dando como resultado el desplazamiento de la retina, hemorragia y cicatrización. Esto da como resultado un deterioro de la vista a lo largo de un periodo de semanas a años. Los casos de DMAE neovascular se originan desde DMAE seca intermedia o avanzada. La forma neovascular representa el 85% de la ceguera legal debida a DMAE. En la DMAE neovascular, puesto que los vasos sanguíneos anómalos dejan escapar fluido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.
- 50 Los vasos sanguíneos nuevos en la DMAE neovascular se derivan habitualmente de la coroides y se denominan neovascularización coroidea (NVC). La patogénesis de los nuevos vasos coroides se entiende escasamente, pero se piensa que son importantes factores tales como inflamación, isquemia y producción local de factores angiogénicos. Un estudio publicado sugiere que la NVC está producida por la activación del complemento en un modelo con láser de ratón (Bora P.S., *J. Immunol.* 2005;174; 491-497).

Pruebas genéticas humanas implican la participación del sistema del complemento, particularmente la ruta alternativa, en la patogénesis de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Se han encontrado asociaciones significativas entre la DMAE y polimorfismos en el factor H del complemento (FHC) (Edwards AO, *et al.* Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 15 de abril de 2005;308(5720):421-4; Hageman GS, *et al.* A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/FHC) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci EEUU*. 17 de mayo de 2005;102(20):7227-32; Haines JL, *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 15 de abril de 2005;308(5720):419-21; Klein RJ, *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 15 de abril de 2005;308(5720):385-9; Lau LI, *et al.* Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Agosto de 2006;47(8):3242-6; Simonelli F, *et al.* Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. *Br J Ophthalmol*. Septiembre de 2006;90(9):1142-5; y Zarepari S, *et al.* Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1 q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. Julio de 2005;77(1):149-53.), el factor B del complemento (FBC) y C2 del complemento (Gold B, *et al.* Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. Abril de 2006;38(4):458-62 y Jakobsdottir J, *et al.* C2 and FBC genes in age-related maculopathy and joint action with FHC and LOC387715 genes. *PLoS One*. 21 de mayo de 2008;3(5):e2199), y más recientemente en C3 del complemento (Despriet DD, *et al.* Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. Marzo de 2009;116(3):474-480.e2; Maller JB, *et al.* Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. Octubre de 2007;39(10):1200-1 y Park KH, *et al.* Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Julio de 2009;50(7):3386-93. Epub 21 de febrero de 2009). Tomadas juntas, las variaciones genéticas en los componentes de la ruta alternativa, FHC, FBC y C3, pueden predecir desenlaces clínicos en casi el 80% de los casos.

Actualmente no hay terapia médica demostrada para la DMAE seca y muchos pacientes con DMAE neovascular se quedan legalmente ciegos pese a la terapia actual con agentes anti-VEGF tales como Lucentis. Por tanto, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por el complemento y particularmente para el tratamiento de la DMAE.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que modulan, y preferiblemente inhiben, la activación de la ruta alternativa del complemento. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que modulan, y preferiblemente inhiben, la actividad del factor B y/o la activación del complemento mediada por el factor B. Tales moduladores del factor B son preferiblemente inhibidores del factor B de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del factor B del complemento, tal como el factor B de primates y particularmente el factor B de ser humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema del complemento producida por la activación de C3 independientemente del mecanismo de activación inicial (incluyendo por ejemplo activación de las rutas clásica, de lectinas o alternativa).

En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Dentro de determinados aspectos, los moduladores del factor B proporcionados en el presente documento son compuestos de fórmula I y sales y tautómeros de los mismos:

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la definición de la fórmula (I) o subfórmulas de la misma y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la definición de la fórmula (I) o subfórmulas de la misma y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

También se dan a conocer métodos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento, comprendiendo el método las etapas de identificar un paciente que necesita terapia de modulación del complemento y administrar un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas de la misma. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular asociada a la edad temprana o neovascular o atrofia geográfica), enfermedades autoinmunitarias (incluyendo artritis, artritis reumatoide),

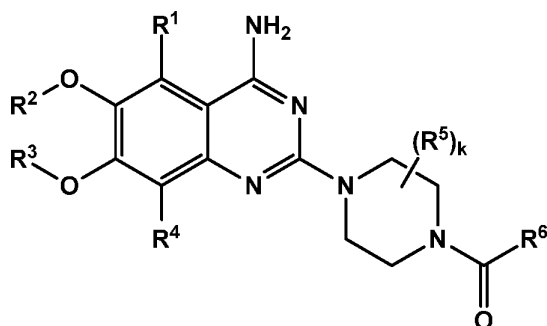
enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares.

Otros aspectos de la invención se comentan más adelante.

Descripción detallada de la invención

5 Tal como se indicó anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que modulan la activación del factor B y/o la transducción de señales mediada por el factor B del sistema del complemento. Tales compuestos pueden usarse *in vitro* o *in vivo* para modular (preferiblemente inhibir) la actividad del factor B en una variedad de contextos.

10 En una primera realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I y sales y tautómeros de los mismos, que modulan la ruta alternativa del sistema del complemento. Los compuestos de fórmula I están representados por la estructura:



(I)

o sal o estereoisómero de los mismos, en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno

R² es alquilo C₁-C₄;

15 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁴ es halógeno, ciano o hidrógeno, en el que al menos uno de R¹ y R⁴ no es hidrógeno;

R⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, fenilo y cicloalquilo C₃-C₆;

k es 0-3;

20 R⁶ es CH₂CHR⁷R⁸, o

R⁶ es CH=CHR⁹, en el que R⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciano o hidroxilo, o

25 R⁶ es heteroarilo bicíclico que tiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S, carbociclo parcialmente insaturado o heterociclo parcialmente insaturado que tiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de amino, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; o

30 R⁶ es CH₂heterociclo que tiene de 4 a 7 átomos de anillo y 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, que está opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de fenilo, halógeno y alquilo C₁-C₆, o dos sustituyentes, tomados en combinación forman un anillo benzo opcionalmente sustituido con halógeno o ciano;

R⁷ es (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ o C(O)NR^A, en el que R^A se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o NR^A tomados en combinación forman un azaciclo de 4-6 miembros; p es 0 ó 1;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆; o

R⁸ es fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 R¹²; o

R⁸ es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 0-2 grupos R¹³;

5 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

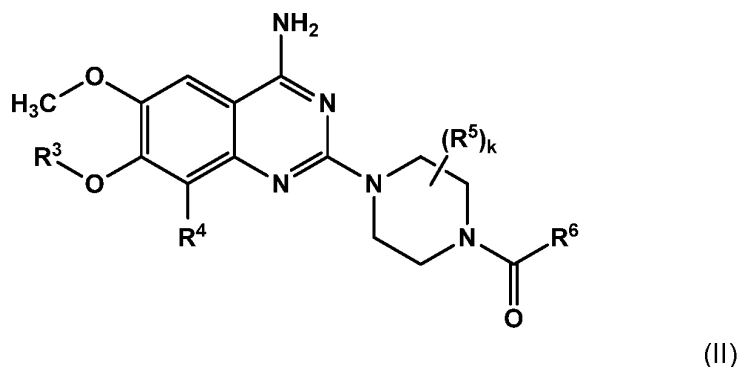
R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o haloalquilo C₁-C₆, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de alcoxilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclo de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S; o

10 NR¹⁰R¹¹, tomados en combinación forman un azaciclo saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos alquilo C₁-C₄;

R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;

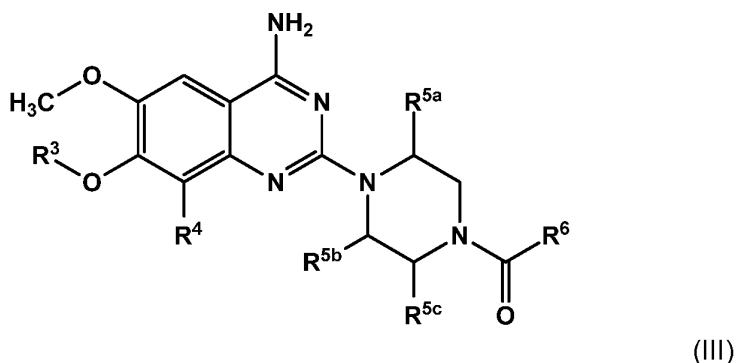
R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o halógeno.

15 En una segunda realización, se proporcionan compuestos de la realización 1 que están representados por la fórmula (II):



o una sal de los mismos.

En una tercera realización, se proporcionan compuestos de la realización 1 ó 2 que están representados por la fórmula (III):



20

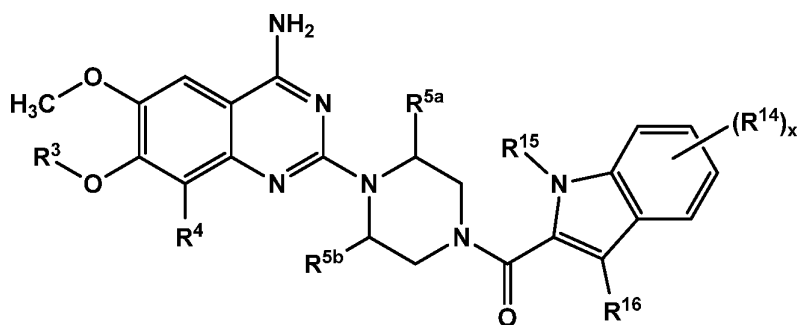
o sal de los mismos,

en la que R^{5a} es hidrógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o metoxialquilo C₁-C₄;

R^{5b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R^{5c} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Determinados compuestos preferidos de la tercera realización incluyen compuestos en los que R^{5a} es hidrógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄ o metoxialquilo C₁-C₄.

En una cuarta realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las realizaciones una a tres que están representados por la fórmula (IV):



(IV)

o sal de los mismos, en la que

R^{5a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o fenilo;

R^{5b} es hidrógeno o metilo;

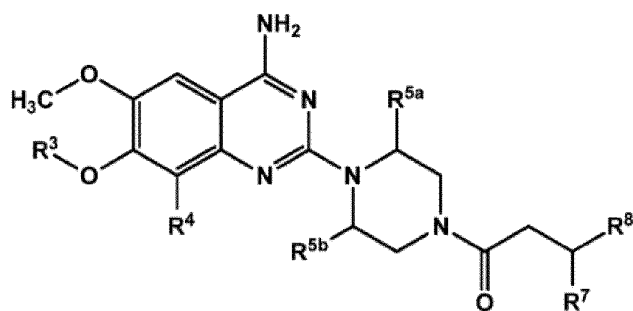
x es 0 ó 1;

R¹⁴ se selecciona independientemente en cada aparición de fluoro, cloro, hidroxilo, metoxilo y ciano;

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R¹⁶ es hidrógeno o amino.

En una quinta realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las realizaciones una a tres que están representados por la fórmula (V):



(V)

o sal de los mismos, en la que

R^{5a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o fenilo; y

R^{5b} es hidrógeno o metilo.

En una sexta realización, se proporcionan compuestos de la realización cinco en los que R⁷ es NR¹⁰R¹¹;

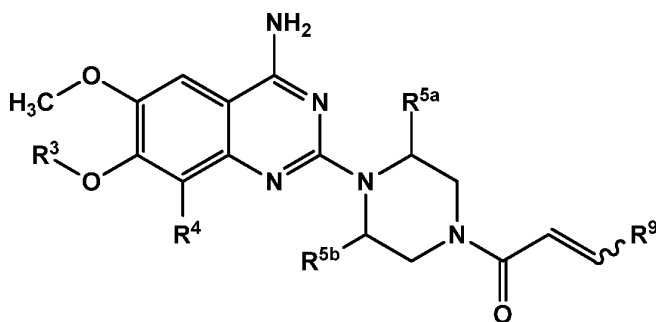
R⁸ es furilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₄, piridilo opcionalmente sustituido por fluoro, tienilo opcionalmente sustituido por cloro o alquilo C₁-C₄, o fenilo opcionalmente sustituido por ciano, halógeno, mono, di y trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, vinilo o etinilo;

R¹⁰ es hidrógeno o metilo; y

R¹¹ es hidrógeno, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con ciclopropilo, alcoxilo C₁-C₄ o heterociclo de 4-6 miembros que tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado de N, O y S; o NR¹⁰R¹¹, tomados en combinación, forman un azaciclo saturado de 4-6 miembros.

En determinados compuestos de la sexta realización, al menos uno de R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno.

- 5 En una séptima realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las realizaciones una a tres que están representados por la fórmula (VI):

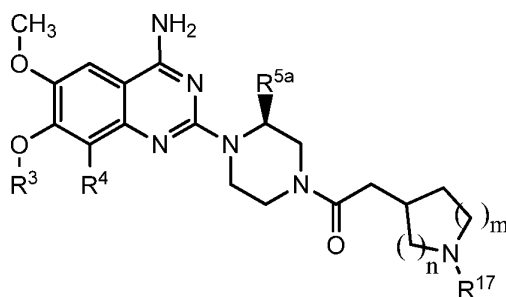


(VI)

o sal de los mismos, en la que

- 10 R⁹ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido con halógeno o ciano. En determinados compuestos de la séptima realización, R⁹ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido con ciano. En otros determinados compuestos de la séptima realización, R⁹ es fenilo, 4-fluorofenilo o 4-cianofenilo.

En una octava realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las realizaciones una a tres que están representados por la fórmula (VII):



(VII)

- 15 en la que R¹⁷ es alquilo C₁-C₄; y
- n es 0 ó 1;
- m es 0, 1 ó 2, en el que n + m es 1, 2 ó 3; o una sal de los mismos.
- 20 En una novena realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las realizaciones una a ocho en los que R⁴ es fluoro.
- En una décima realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las realizaciones una a nueve en los que R³ es metilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 fluoro-sustituyentes; o R³ es metoxialquilo C₁-C₄. En determinados aspectos de la invención R³ es metilo o metoxietilo.
- 25 En una decimoprimerá realización, se proporcionan compuestos de una cualquiera de las realizaciones una a diez en los que R^{5a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o fenilo; y
- R^{5b} y R^{5c} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una decimosegunda realización, los compuestos individuales de la invención son los enumerados en la sección de ejemplos a continuación. En determinados aspectos, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 5 (1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metoximetil-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 4-amino-2-[4-(3-ciclopropil-acriloil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-ciclobutil-propenona;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 10 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 4-(3-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-3-oxo-propenil)-benzonitrilo;
- 1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 15 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5,7-difluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 25 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- (4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-fenilpiperazin-1-il)(5-fluoro-1H-indol-2-il)metanona;
- {4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il}-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-hex-5-in-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopentil-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona;

- clorhidrato de 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan-2-il-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan-3-il-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiofen-2-il-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiofen-3-il-propan-1-ona;
- 5 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (R1 = H, R2 = 5-metil-tiofen-2-ilo);
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-m-tolil-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-p-tolil-propan-1-ona;
- 10 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-etinil-fenil)-propan-1-ona;
- 3-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
- 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-fluorofenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;
- 15 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-cloro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-cloro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-bromo-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 20 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-difluorometil-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona;
- clorhidrato de 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona;
- 25 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
- 30 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-fenil-butan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-piridin-4-il-butan-1-ona;
- 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;

- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
- 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
- 5 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 4-(1-amino-3-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-3-oxo-propil)-benzonitrilo;
- 10 4-(1-amino-3-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il}-3-oxo-propil)-benzonitrilo;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;
- 15 4-amino-2-[4-(3-amino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;
- 4-amino-2-{4-[3-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;
- 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(metilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;
- 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclohexil-3-(metilamino)propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;
- 20 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-etilamino-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,3-difluoropropan-2-ilamino)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- 25 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propan-1-ona;
- 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(etilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;
- 5-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)-2-fluorobenzonitrilo;
- 30 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(5-clorotiofen-2-il)-3-(propilamino)propan-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxipropilamino)propan-1-ona;
- 35 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;

- 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;
- 5 (1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-etilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidin-1-il-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2-metoxi-etilamino)-propan-1-ona;
- 10 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-isopropilaminopropan-1-ona;
- (4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-3-oxopropil}-benzonitrilo;
- (4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-3-oxopropil}-benzonitrilo;
- 15 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 20 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-azetidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 25 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(5-fenil-pirrolidin-2-il)-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-piperidin-3-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 30 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- clorhidrato de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-azetidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 35 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-piperidin-3-il-etanona;

- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-morfolin-2-il-etanona;
- 1-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-2-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il-etanona;
- 5 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3- d^3 -metilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- clorhidrato de 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(d^3 -metilamino)propan-1-ona;
- 10 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,1,2,2,2- d^5 -etilamino)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-5-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;
- 15 1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 3-amino-1-(4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona;
- 3-amino-1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(4-(2-(piperidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)quinazolin-8-carbonitrilo;
- 4-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-fenil-butan-1-ona; y
- 20 4-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butiramida.
- En una decimotercera realización, se proporcionan compuestos de la realización una que tienen una regioquímica o estereoquímica específica. Por tanto, se proporcionan compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en:
- (E)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 4-[(E)-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzonitrilo;
- 25 ((E)-1-[(R)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metoximetil-piperazin-1-il]-3-ciclopropilpropenona;
- (E)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 4-amino-2-[4-((E)-3-ciclopropil-acrilol)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;
- (E)-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-ciclobutil-propenona;
- 4-[(E)-3-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzonitrilo;
- 30 4-[(E)-3-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzonitrilo;
- 4-[(E)-3-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzonitrilo;
- 4-[(E)-3-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzonitrilo;
- 4-[(E)-3-[4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzonitrilo;

- (E)-1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
 4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-idroxi-1H-indol-2-il)-metanona;
 5 4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
 4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
 4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5,7-difluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
 2-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 [(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
 10 2-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 [(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
 2-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 (S)-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-fenilpiperazin-1-il)(5-fluoro-1H-indol-2-il)metanona;
 15 {(S)-4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
 (S)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-hex-5-in-1-ona;
 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopentil-propan-1-ona;
 (S)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona;
 20 (R)-cloridrato de 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan-2-il-propan-1-ona;
 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan-3-il-propan-1-ona;
 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiofen-2-il-propan-1-ona;
 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiofen-3-il-propan-1-ona;
 25 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (R1 = H, R2 = 5-metil-tiofen-2-ilo);
 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona;
 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-m-tolil-propan-1-ona;
 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-p-tolil-propan-1-ona;
 30 (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-etinil-fenil)-propan-1-ona;
 3-[(R)-1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-benzonitrilo;
 4-[(R)-1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-benzonitrilo;

- (*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-fluorofenil)-propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-clorofenil)-propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-clorofenil)-propan-1-ona;
5 (*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-bromo-fenil)-propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-difluorometil-fenil)-propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
10 (*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
(*S*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona;
cloridrato de (*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-fenil-
propan-1-ona;
15 4-[(*R*)-1-amino-3-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-
benzonitrilo;
(*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-fenil)-propan-1-
ona;
(*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-
ona;
20 (*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-
propan-1-ona;
(*S*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-fenil-butan-1-ona;
(*S*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-piridin-4-il-butan-1-ona;
4-[(*R*)-1-amino-3-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-benzonitrilo;
25 (*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-
ona;
(*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometilfenil)-
propan-1-ona;
30 4-[(*R*)-1-amino-3-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-
benzonitrilo;
(*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-
propan-1-ona;
(*R*)-3-amino-1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-
ona;
35 4-[(*R*)-1-amino-3-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-3-oxopropil]-
benzonitrilo;
4-[(*R*)-1-amino-3-[(*S*)-4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-

propil)-benzonitrilo;

(*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metilamino-3-fenil-propan-1-ona;

(*R*)-3-amino-1-[(2*R*,5*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona;

5 (*R*)-3-amino-1-[(2*R*,5*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;

4-amino-2-[4-((*R*)-3-amino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;

4-amino-2-[4-((*R*)-3-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propionil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;

(*R*)-4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(metilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;

10 (*R*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclohexil-3-(metilamino)propan-1-ona;

(*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;

(*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;

(*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona;

(*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona;

15 (*R*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,3-difluoropropan-2-ilamino)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;

(*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)-propan-1-ona;

(*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilaminopropan-1-ona;

20 (*R*)-4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(etilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;

(*R*)-5-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)-2-fluorobenzonitrilo;

(*R*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(5-clorotiofen-2-il)-3-(propilamino)propan-1-ona;

25 (*R*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona;

(*R*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxipropilamino)propan-1-ona;

(*R*)-4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;

30 (*R*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;

4-((*R*)-3-((3*R*,5*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;

((*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-etilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;

35 (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidin-1-il-propan-1-ona;

(*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2-metoxi-etilamino)-propan-1-ona;

- (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-isopropilamino-propan-1-ona;
- (4-[(*R*)-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-3-oxo-propil]-benzonitrilo;
- 5 (4-[(*R*)-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-3-oxo-propil]-benzonitrilo;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-((1*R*,2*R*)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 10 [(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-((1*R*,2*R*)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- [(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-((1*R*,2*R*)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- [(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-((1*R*,2*R*)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 15 (*S*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(*S*)-azetidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(*S*)-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-((2*S*,5*R*)-5-fenil-pirrolidin-2-il)-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-il)-etanona;
- 20 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(*S*)-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(*S*)-piperidin-3-il-etanona;
- 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-piperidin-2-il-etanona;
- 25 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-pirrolidin-2-il-etanona;
- clorhidrato de 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-azetidin-2-il-etanona;
- 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(*S*)-piperidin-3-il-etanona;
- 30 1-[(*S*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-morfolin-2-il-etanona;
- 1-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-2-(*S*)-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-2-(*S*)-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(*R*)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-etanona;
- 35

clorhidrato de (R)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-*d*³-metilamino-3-fenil-propan-1-ona;

(R)-clorhidrato de 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(*d*³-metilamino)propan-1-ona;

5 (R)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,1,2,2,2-*d*⁵ etilamino)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;

(E)-1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-(4-amino-5-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;

10 (E)-1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona;

(R)-3-amino-1-(4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona;

(R)-3-amino-1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;

(S)-4-amino-6,7-dimetoxi-2-(4-(2-(piperidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)quinazolin-8-carbonitrilo;

(R)-4-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-fenil-butan-1-ona; y

15 (R)-4-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butiramida,

y sales del mismo.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), o subfórmulas de las mismas.

20 En otra realización, se proporcionan combinaciones, en particular combinaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), o subfórmulas de las mismas.

25 En otra realización, se proporcionan métodos de modulación de la ruta alternativa del complemento en un sujeto, métodos que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), o subfórmulas de las mismas.

Aún en otras realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la ruta alternativa del complemento, métodos que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), o subfórmulas de las mismas.

30 En otra realización, se proporcionan métodos de tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad en un sujeto, métodos que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), o subfórmulas de las mismas.

35 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), o subfórmulas de las mismas, para su uso en la preparación de un medicamento y más particularmente para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, en un sujeto, de un trastorno o enfermedad mediada por activación del complemento o activación de la ruta alternativa del complemento. En otros aspectos determinados, la invención proporciona el uso de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), o subfórmulas de las mismas en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

40 En una realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la definición de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o subfórmulas de la misma o uno cualquiera de los compuestos de la invención dados a conocer específicamente y uno o más agentes terapéuticamente activos (seleccionados preferiblemente de los enumerados más adelante).

Con el fin de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado, ramificado o no ramificado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilenos” se refiere a un grupo alquilo divalente tal como se definió anteriormente en el presente documento que tiene de 1 a 20 carbonos de átomos. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, alquilenos se refiere a restos que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, *iso*-butileno, *terc*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno, *n*-decileno y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo” se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más halo grupos tal como se define en el presente documento. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitativos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

El término “arilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la parte de anillo. Normalmente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono.

Además, el término “arilo” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados entre sí.

Los ejemplos no limitativos incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente por 1-4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo y heterocíclico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se definió anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Normalmente, los grupos alcoxilo tienen aproximadamente 1-7, de manera más preferible aproximadamente 1-4 carbonos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocíclico” o “heterociclo” se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromáticos saturados o insaturados, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y el S también pueden oxidarse opcionalmente para dar diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede unirse a un heteroátomo o átomo de carbono. El heterocíclico puede incluir anillos condensados o en puente, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término “heterocíclico” se refiere además a grupos heterocíclicos tal como se define en el presente documento sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

- (c) halo;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- (f) alcoxilo;
- 5 (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxilo, en el que el heterociclooxilo indica un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- 10 (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- 15 (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;
- 20 (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.
- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados o insaturados, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, de 3-12 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono en anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)₂N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-OC(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo y heterociclilo. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo y similares.
- 30
- 35
- Tal como se usa en el presente documento, el término "ariloxilo" se refiere a tanto a un grupo --O-arilo como a uno O-O-heteroarilo, en los que arilo y heteroarilo se definen en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático, monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Normalmente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-7 miembros o biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillos de 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado a uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos o de heterociclijo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenatrolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-bencisoquinolínilo, 2-, 3-, 4- o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3- o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4- o 5-4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-1H-pirrollo[1,2-b][2]benzazapínilo. Los grupos heteroarilo condensados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxilo, en el que heterociclooxilo indica un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;

- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;
- 5 (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido", a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un grupo que no está sustituido o que está sustituido por uno o más, normalmente 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes distintos de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- 15 (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- 20 (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxilo, en el que heterociclooxilo indica un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- 25 (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- 30 (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxilo;

(t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir,

HC(O)-;

(v) carbamoilo;

5 (w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la disposición y configuración de los átomos. Además, tal como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede unirse en un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. El asterisco (*) indicado en el nombre de un compuesto designa una mezcla racémica. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse o bien mediante *R* o bien mediante *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo del sentido (dextro o levorrotatorio) en la que giran la luz polarizada en un plano a la longitud de onda de la línea D del sodio. Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más ejes o centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en lo que se refiere a la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Pueden prepararse isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede estar en la configuración *cis* o *trans*.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención, y que normalmente no son indeseables biológicamente o de otro modo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

35 Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isecionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En un aspecto, la presente invención proporciona (*R*)-4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(etilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isecionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isecionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-isopropilamino-propan-1-ona en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isecionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidin-1-il-propan-1-ona en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isecionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propan-1-ona en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isecionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona (*S*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-2-(1-isobutirpirrolidin-2-il)etanona en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isecionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pretende que cualquier fórmula facilitada en el presente documento represente formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las formulas facilitadas en el presente documento excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de esta invención marcados isotópicamente y profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida aumentada *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se indica como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60%), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5%), al menos 5000 (incorporación de deuterio del 75%), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5%), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90%), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95%), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97%), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99%) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5%).

Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar de manera inherente o por diseño solvatos con disolventes (incluyendo agua). Por tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos que pueden actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión o puesta en contacto de compuestos de fórmula (I) en disolución con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales así formados. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Tal como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, y similares y combinaciones de los mismos, tal como conocerían los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289- 1329). Salvo en la medida en que algún portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad de proteína o enzima, o mejora de síntomas, alivio de estados, ralentización o retardo de avance de enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente un estado, o un trastorno, o una enfermedad o proceso biológico (por ejemplo, reproducción y regeneración tisular) (i) mediado por el factor B, o (ii) asociado con la actividad del factor B o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anómala) de la ruta alternativa del complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad del factor B; o (3) reducir o inhibir la expresión del factor B; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema del complemento y particularmente reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque de membrana generado por la activación de la ruta alternativa del complemento. En otra realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular o a un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del factor B y/o la ruta alternativa del complemento; o para reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión del factor B y/o la ruta alternativa del complemento. El significado del término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se ilustra en la realización anterior para el factor B y/o la ruta alternativa del complemento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere por ejemplo a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. Aún en otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de un estado, síntoma, o trastorno, o enfermedad dado, o a una disminución significativa en la actividad de nivel inicial una actividad o proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar”, “que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, ralentización o detención o reducción del desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo los que no pueden discernirse por el paciente. Aún en otra realización, “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), o bien fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. Aún en otra realización, “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retrasar el comienzo o el desarrollo o el avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, un sujeto “necesita” un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría de tal tratamiento de manera biológica, de manera médica o en calidad de vida.

Tal como se usa en el presente documento, ha de considerarse que el término “un”, “una”, “el/la” y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el contexto lo contradiga de otro modo. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o vocabulario a modo de ejemplo (por ejemplo “tal como”) proporcionado en el presente documento pretende simplemente aclarar mejor la invención y no plantea una limitación sobre el alcance de la invención por lo demás reivindicada.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del/de los compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50%, un exceso enantiomérico de al menos el 60%, un exceso enantiomérico de al menos el 70%, un exceso enantiomérico de al menos el 80%, un exceso enantiomérico de al menos el 90%, un exceso enantiomérico de al menos el 95% o un exceso enantiomérico de al menos el 99% en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados, pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (Z) o *trans* (E).

Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropoisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos geométricos u ópticos sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios puede resolverse para dar las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico puede emplearse por tanto para resolver los compuestos de la presente invención para dar sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O'-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen o bien en forma libre, como una sal de los mismos, o bien como derivados de profármaco de los mismos.

Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

También se dan a conocer profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, para dar un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la obtención y el uso de profármacos las conocen bien los expertos en la técnica. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecursores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecursores son compuestos, que son inactivos o que tienen baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y que se convierten en una forma activa mediante metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado deben tener baja toxicidad de manera aceptable.

Los profármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejoran la captación y/o la administración localizada a sitio(s) de acción. De manera deseable, para un profármaco portador de este tipo, la unión entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier resto de transporte liberado es no tóxico de manera aceptable. Para profármacos en los que se pretende que el resto de transporte potencie la captación, normalmente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar uno o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad aumentada, duración aumentada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio aumentada, toxicidad disminuida y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad puede aumentarse mediante esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Profármacos a modo de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y S-acil-derivados de tioles y O-acil-derivados de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene un significado tal como se define en el presente documento. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables que pueden convertirse mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos, tales como los ésteres de ω -(amino, mono o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonil inferior)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonil inferior o di-alquil inferior-aminocarbonil)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares usados convencionalmente en la técnica. Además, se han enmascarado aminas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden por esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de base de Mannich-ácido hidroxámico, su preparación y su uso.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes usados para su cristalización.

Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente retirable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa "grupo protector" a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weilo, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Hidratos de carbono: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden retirarse fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Pueden prepararse sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácido, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos correspondientes, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrogenocarbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o usando preferiblemente sólo un pequeño exceso del agente de formación de sal. Se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención de manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Pueden formarse sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos de formación de sal ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles o mediante tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden convertirse en los compuestos libres según métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de metal y amonio pueden convertirse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácidos, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que pueden obtenerse según la invención pueden separarse de una manera conocida por los expertos en la técnica en isómeros individuales; los diaestereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, repartiendo entre mezclas de disolventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos de formación de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros así obtenibles, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y los finales pueden someterse a tratamiento final y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados anteriormente y a continuación en el presente documento.

Todas las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que conocen los expertos en la técnica, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo, en forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 250°C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 250°C, por ejemplo a desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse para dar los isómeros individuales, por ejemplo, diaestereoisómeros o enantiómeros, o para dar cualquier mezcla de isómeros deseada, por ejemplo, racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de manera análoga a los métodos

descritos en "Etapas de procedimiento adicionales".

Los disolventes de los que pueden seleccionarse los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, disoluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento final, por ejemplo, mediante cromatografía o reparto.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención también se refiere a aquellas formas del procedimiento en las que un compuesto que puede obtenerse como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento se usa como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes del procedimiento, o en las que un material de partida se forma en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo, en forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención se produce en las condiciones del procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención, o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weilo 4^a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral y administración oftálmica, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación disoluciones, suspensiones, emulsiones, cada una de las cuales puede ser adecuada para administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para comprimidos

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Los comprimidos o bien pueden estar recubiertos con película o bien con recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes,

agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones de sabor y aspecto farmacéuticamente agradables. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Determinadas composiciones inyectables son disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75%, o contienen aproximadamente el 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen disoluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para administrar mediante aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica serán apropiados en particular para aplicación oftálmica, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades oculares, por ejemplo, para su uso terapéutico o profiláctico en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad y otros trastornos oftálmicos mediados por complemento. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede estar relacionada con una inhalación o una aplicación intranasal. También pueden administrarse de manera conveniente en forma de un polvo seco (o bien solo, como una mezcla, por ejemplo, una combinación seca con lactosa, o bien una partícula componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda ser deseable.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mixtures de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto de la presente invención al organismo. Tales formas de dosificación pueden obtenerse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto activo en un gel o matriz de polímero.

También se contempla que están dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, disoluciones y similares.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de determinados compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad y baja humedad ambiental. Una composición farmacéutica anhidro puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que impiden la exposición al agua de manera que puedan incluirse en cualquier kit de formulación adecuado. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), paquetes de blíster y paquetes de tiras de tipo blíster.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en el presente documento "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

Usos profilácticos y terapéuticos

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades de modulación del factor B, propiedades de modulación de la ruta del complemento y propiedades de modulación de la ruta alternativa del complemento, por ejemplo, tal como se indica en pruebas *in vitro* e *in vivo* facilitadas en las siguientes secciones y, por tanto, están indicados para terapia.

También se dan a conocer métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad aumentada del complemento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula (I) de la invención. En determinados aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad aumentada del bucle de amplificación de C3 de la ruta del complemento. En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento en los que la activación del complemento está inducida por interacciones anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmunitaria o por daño isquémico.

También se da a conocer un método de tratamiento o de prevención de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) de la invención. En determinadas realizaciones, pacientes que actualmente son asintomáticos pero que están en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con degeneración macular sintomático son adecuados para la administración de un compuesto de la invención. Los métodos de tratamiento de o prevención de la DMAE incluyen, pero no se limitan a, métodos de tratamiento de o prevención de uno o más síntomas o aspectos de la DMAE seleccionados de formación de drusas oculares, inflamación del ojo o el tejido ocular, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de visión (incluyendo pérdida de agudeza visual o de campo visual), neovascularización (incluyendo NVC), desprendimiento de retina, degeneración de fotorreceptores, degeneración del EPR, degeneración de la retina, degeneración coriorretiniana, degeneración de conos, disfunción de la retina, daño a la retina en respuesta a exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch y/ o pérdida de función del EPR.

El compuesto de fórmula (I) de la invención puede usarse, entre otras cosas, para prevenir el comienzo de la DMAE, para prevenir el avance de la DMAE inicial a formas avanzadas de DMAE incluyendo DMAE neovascular o atrofia geográfica, para ralentizar y/o prevenir el avance de atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de DMAE u otros estados (tales como retinopatía diabética, uveítis o traumatismo posquirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de visión a partir de DMAE, y para mejorar la pérdida de visión debido a DMAE inicial preexistente o avanzada. También puede usarse en combinación con terapias anti-VEGF para el tratamiento de pacientes con DMAE neovascular o para la prevención de DMAE neovascular. La presente invención proporciona además métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz del/de los compuesto(s) de la invención, en los que dicha enfermedad o trastorno se selecciona de uveítis, degeneración macular en el adulto, retinopatía diabética, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria y oclusión de la vena retiniana.

También se dan a conocer métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de los compuestos de la invención. Ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos

neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, lesión térmica incluyendo quemaduras o quemadura por congelación, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular y regeneración neural. Además, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares tales como disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio y asbesto), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvo orgánico, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome antifosfolípido.

También se dan a conocer métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de los compuestos de la invención, en los que dicha enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, vasculitis asociada a ANCA, crioglobulinemia, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer y otros estados neurodegenerativos, síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa), enfermedad por depósitos densos, enfermedades cutáneas ampollosas (incluyendo penfigoide ampolloso, pénfigo y epidermólisis ampollosa), penfigoide cicatricial ocular o GNMP II.

También se dan a conocer métodos de tratamiento de glomerulonefritis mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; tasa de filtración glomerular (TFG) reducida; cambios de electrolitos en suero incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno ureico en sangre (BUN) excesivo) y retención de sal, que conduce a retención de agua dando como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anómalos incluyendo cilindros de eritrocitos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin administración concomitante de un inhibidor de C5 del complemento o inhibidor de C5-convertasa tal como Soliris.

También se dan a conocer métodos de reducción de la disfunción de los sistemas inmunitarios y/o hemostáticos asociada con circulación extracorpórea mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en cualquier procedimiento que implique hacer circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de vuelta a un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material que puede producir al menos uno de activación del complemento, activación de plaquetas, activación de leucocitos o adhesión de plaquetas-leucocitos. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como procedimientos que implican la introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. Más particularmente, tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de trasplante incluyendo procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón y procedimientos de trasplante de células de islote.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención son adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con metabolismo de ácidos grasos, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

En una realización de la presente invención, se proporciona (R)-4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(etilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la ruta alternativa del complemento. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-

- Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable,
- 5 complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción
- 10 aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por
- 15 hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad. En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria o edema macular.
- 20 En una realización de la presente invención, se proporciona (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la ruta alternativa del complemento. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por activación del
- 25 complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable,
- 30 complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción
- 35 aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por
- 40 hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad. En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria o edema macular.
- 45 En una realización de la presente invención, se proporciona (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-isopropilamino-propan-1-ona para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la
- 50 ruta alternativa del complemento. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable,
- 55 complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción
- 60 aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía,

enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad. En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona (R)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidin-1-il-propan-1-ona para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la ruta alternativa del complemento. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad. En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona (R)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propan-1-ona para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la ruta alternativa del complemento. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad. En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria o edema macular.

En una realización de la presente invención, se proporciona (S)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-2-(1-isobutylpiperidin-2-il)etanona para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la ruta alternativa del complemento. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis

intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, miocarditis, estados de perfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, perfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad. En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno mediado por activación del complemento se selecciona de degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria o edema macular.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse en ampollas de sangre, kits de diagnóstico y otro equipo usado en la recogida y la toma de muestras de sangre. El uso de los compuestos de la invención en tales kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la ruta del complemento asociada con la toma de muestras de sangre.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, dependen de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y el estado del individuo, del trastorno o la enfermedad o de la gravedad del mismo que está tratándose. Un médico, clínico o veterinario experto habitual puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente pueden demostrarse en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de disoluciones, por ejemplo, disoluciones acuosas, e *in vivo* o bien por vía enteral, por vía parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o bien en disolución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente concentraciones de 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto según la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

El compuesto de la presente invención puede administrarse o bien simultáneamente con, o bien antes o después de, uno o más de otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, mediante la misma vía de administración o una diferente, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el/los otros(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el/los otros(s) agente(s) terapéutico(s) de forma separada, por ejemplo en forma de kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se describió anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende

medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de blíster, tal como se usa normalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas unas frente a otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende indicaciones para su administración.

En las terapias de combinación de la divulgación, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos fabricantes o diferentes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden juntarse para dar una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o con la orientación del médico) poco antes de la administración; (iii) por los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

También se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento, en el que el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento, en el que el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento, en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B, en el que el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B, en el que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I).

También se da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B, en el que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo en el plazo de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o estado mediado por la ruta alternativa del complemento y/o el factor B en el que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo en el plazo de 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otras moléculas que se sabe que tienen un efecto beneficioso sobre la unión de la retina o el tejido retiniano dañado, incluyendo moléculas que pueden realizar reparación y regeneración tisulares y/o inhibir la inflamación. Los ejemplos de cofactores útiles incluyen inhibidores del complemento (tales como inhibidores del factor D, receptor de C5a y anticuerpo o Fab contra C5, C3, properidina, factor H, y similares), agentes anti-VEGF (tales como un anticuerpo o Fab contra VEGF, por ejemplo, Lucentis o Avastin), factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), axocina (una muteína de CNTF), factor inhibidor de leucemia (LIF), neutrotrofina 3 (NT-3), neurotrofina 4 (NT-4), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento similar a la insulina II, prostaglandina E2, factor de supervivencia de 30 kD, taurina y vitamina A. Otros cofactores útiles incluyen cofactores de alivio de síntomas, incluyendo agentes antisépticos, antibióticos, antivirales y antifúngicos y analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes conocidos en la técnica que pueden modular las actividades de componentes del complemento.

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la ruta del complemento mayores de las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). También se da a conocer una terapia de combinación para prevenir y/o tratar la DMAE u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento tal como se describió anteriormente con un compuesto de la invención y un agente anti-angiogénico, tal como un agente anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina).

También se da a conocer una terapia de combinación para prevenir y/o tratar enfermedad autoinmunitaria tal como se describió anteriormente con un compuesto de la invención y un agente de modulación de células B o células B (por ejemplo, ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos de la misma, y similares). En particular, para la terapia de la esclerosis múltiple puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un

segundo agente para la EM seleccionado de fingolimod, cladribina, tysarbi, laquinimod, rebif, avonex y similares.

También se da a conocer un método de modulación de la actividad de la ruta alternativa del complemento en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la definición de la fórmula (I). También se dan a conocer métodos de modulación de la actividad de la ruta alternativa del complemento en un sujeto mediante la modulación de la actividad del factor B, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la definición de la fórmula (I).

En una realización, la invención proporciona un compuesto según la definición de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subfórmula de las mismas, para su uso como medicamento.

También se da a conocer el uso de un compuesto según la definición de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subfórmula de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento.

También se da a conocer el uso de un compuesto según la definición de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o cualquier subfórmula de las mismas, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por activación de la ruta alternativa del complemento.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto según la definición de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizada por la activación del sistema del complemento. Más particularmente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto caracterizado por la activación en exceso de la ruta alternativa del complemento.

También se da a conocer el uso de un compuesto según la definición de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o subfórmulas de las mismas para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizada por la activación del sistema del complemento. También se dan a conocer usos de los compuestos proporcionados en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por la activación en exceso de la ruta alternativa del complemento o el bucle de amplificación de C3 de la ruta alternativa. En determinadas realizaciones, el uso es en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se selecciona de enfermedades retinianas (tales como degeneración macular asociada a la edad).

También se da a conocer el uso de los compuestos de la invención para tratar una enfermedad o trastorno asociado con actividad aumentada del complemento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula (I) de la invención. En determinados aspectos, se proporcionan usos para el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad aumentada del bucle de amplificación de C3 de la ruta del complemento. En determinadas realizaciones de la divulgación, se proporcionan usos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento en los que la activación del complemento está inducida por interacciones anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmunitaria, o por daño isquémico.

En una realización específica, la presente divulgación proporciona el uso de los compuestos de la invención para tratar o prevenir la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). En determinadas realizaciones, pacientes que actualmente son asintomáticos pero que están en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con degeneración macular sintomático son adecuados para la administración de un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o la prevención de la DMAE incluye, pero no se limita a, usos en el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la DMAE seleccionados de formación de drusas oculares, inflamación del ojo o el tejido ocular, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de visión (incluyendo pérdida de agudeza visual o de campo visual), neovascularización (incluyendo NVC), desprendimiento de retina, degeneración de fotorreceptores, degeneración del EPR, degeneración de la retina, degeneración coriorretiniana, degeneración de conos, disfunción de la retina, daño a la retina en respuesta exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch y/ o pérdida de función del EPR.

El compuesto de fórmula (I) de la invención pueden usarse, entre otras cosas, para prevenir el comienzo de la DMAE, para prevenir el avance de la DMAE inicial a formas avanzadas de DMAE incluyendo DMAE neovascular o atrofia geográfica, para ralentizar y/o prevenir el avance de atrofia geográfica, para tratar o prevenir edema macular a partir de DMAE u otros estados (tales como retinopatía diabética, uveítis, traumatismo posquirúrgico o no posquirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de visión a partir de DMAE, y para mejorar la pérdida de visión debido a DMAE inicial preexistente o avanzada. También puede usarse en combinación con terapias anti-VEGF para el tratamiento de pacientes con DMAE neovascular o para la prevención de DMAE neovascular. La presente invención proporciona además métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz del/de los compuesto(s) de la invención, en los que dicha enfermedad o trastorno se selecciona de uveítis, degeneración macular en el

adulto, retinopatía diabética, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria y oclusión de la vena retiniana.

- 5 También se dan a conocer usos para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina 2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, lesión térmica incluyendo quemaduras o quemadura por congelación, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular y regeneración neural. Además, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares tales como disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio y asbesto), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvo orgánico, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome antifosfolípido.

- 30 También se da a conocer el uso de los compuestos de la invención para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, en el que dicha enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer y otros estados neurodegenerativos, síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa), enfermedades cutáneas ampollas (incluyendo penfigoide ampolloso, pénfigo y epidermolisis ampollosa), penfigoide cicatricial ocular o GNMP II.

- 35 También se da a conocer el uso de los compuestos de la invención para tratar glomerulonefritis. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; tasa de filtración glomerular (TFG) reducida; cambios de electrolitos en suero incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno ureico en sangre (BUN) excesivo) y retención de sal, que conduce a retención de agua dando como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anómalos incluyendo cilindros de eritrocitos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. También se dan a conocer métodos de tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin administración concomitante de un inhibidor de C5 del complemento o inhibidor de C5-convertasa tal como Soliris.

- 45 También se da a conocer el uso de los compuestos de la invención para reducir la disfunción de los sistemas inmunitarios y/o hemostáticos asociada a la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en cualquier procedimiento que implique hacer circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de vuelta a un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material que puede producir al menos uno de activación del complemento, activación de plaquetas, activación de leucocitos o adhesión de plaquetas-leucocitos. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como procedimientos que implican la introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. Más particularmente, tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de trasplante incluyendo procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón y procedimientos de trasplante de células de islote.

- 55 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no han de interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se facilitan en grados centígrados (°C). Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partidas se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weilo 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

- 5 Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica tal como se muestra en los ejemplos siguientes.

Entre otras pueden usarse las siguientes pruebas *in vitro*

Ejemplo biológico 1: Ensayo ELISA de factor B del complemento humano

- 10 Se preparó el complejo CVF-Bb a partir de factor de veneno de cobra purificado (1 μ M), factor B del complemento humano recombinante (expresado en células de *Drosophila* y purificado usando métodos convencionales) y factor D del complemento humano (expresado en *E. coli*, replegado y purificado usando métodos convencionales). Se incubó el complejo CVF-Bb a una concentración de 3 nM con el compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS, pH 7,4 que contenía $MgCl_2$ 10 mM y CHAPS al 0,05% (p/v). Se añadió
- 15 sustrato C3 de complemento humano purificado a partir de plasma a una concentración final de 1 μ M. Tras la incubación de 1 hora a temperatura ambiente, se detuvo la reacción enzimática mediante la adición de un cóctel de inhibidores de panproteasa concentrados. Se cuantificó el producto de la reacción, C3a, por medio de un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. Se calcularon los valores de CI_{50} a partir del porcentaje de inhibición de actividad de CVF-Bb en función de la concentración del compuesto de prueba.

Valores de CI_{50} para los ejemplos individuales:

Ejemplo número	CI_{50} [nM]
1	500
2	16
3	2060
4	16460
5	440
6	190
7	20
8	11
9	20
10	6
11	230
12	140
13	1050
14	3290
15	1280
16	1440
17	340
18	20
19	80
20	9630
21	70
22	17
23	15
24	90
25	6
26	11
27	280
28	5
29	14
30	70
31	1040
32	100
33	680
34	90
35	310
36	190
37	40
38	180

Ejemplo número	Cl ₅₀ [nM]
39	230
40	220
41	70
42	510
43	40
44	10
45	50
47	110
48	90
49	60
50	450
51	180
52	110
53	50
54	260
55	160
56	240
57	210
58	9
59	160
60	20
61	40
62	2250
63	7320
64	7
65	30
66	90
67	10
68	60
69	7
70	110
71	70
72	230
73	60
74	50
75	760
76	100
77	4
78	80
79	50
80	6
81	510
82	1020
83	30
84	6
85	80
86	40
87	40
88	30
89	30
90	1
91	12
92	8
93	4
94	6
95	3
96	10
97	11
98	6
99	6
100	20
101	13

Ejemplo número	Cl ₅₀ [nM]
102	1
103	15
104	760
105	1070
106	2660
107	240
108	170
109	4270
110	140
111	380
112	350
113	230
114	3870
115	320
116	540
117	780
118	270
119	610
120	80
121	20
122	200
123	890
124	5950
125	9950
126	2900
127	200
128	120
129	710
130	10
131	3

Los siguientes ejemplos, a la vez que representan realizaciones preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Aspectos sintéticos generales

- 5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma. Normalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los esquemas proporcionados a continuación.

La invención incluye además cualquier variante de los procesos presentes, en la que se usa como material de partida un producto intermedio que se puede obtener mediante cualquier etapa de la misma, y se llevan a cabo las etapas restantes, o en la que los materiales de partida se forman *in situ*, según las condiciones de reacción o en la que los componentes de la reacción se usan en forma de sus sales o materiales ópticamente puros.

- 10 Los compuestos de la invención y los productos intermedios pueden convertirse unos en otros según los métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Sección experimental

Abreviaturas:

AcOH ácido acético

- 15 Boc terc Butoxi carbonilo

Boc₂O Dicarbonato de di-terc butilo

Cbz Carboxibencilo

CDI 1,1'-Carbonildiimidazol

- DCE 1,2-Dicloroetano
- DEAD Azodicarboxilato de dietilo
- DIPEA Diisopropiletilamina
- DMF N,N-Dimetil formamida
- 5 DMSO Dimetilsulfóxido
- EDC 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- EtOAc etil éster del ácido acético
- Et₂O Dietileter
- EtOH Etanol
- 10 HATU Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, metanaminio
- HBTU Hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
- HCl ácido clorhídrico
- HOBT Hidroxibenzotriazol
- HV Alto vacío
- 15 HPLC Cromatografía líquida de alta eficacia
- RT temperatura ambiente
- TFA Ácido trifluoroacético
- THF Tetrahidrofurano
- T3P Anhídrido propilfosfónico
- 20 Todos los reactivos, materials de partida y productos intermedios usados en estos ejemplos estaban disponibles de fuentes comerciales o se prepararon fácilmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los espectros de RMN-1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 600 MHz o en un espectrómetro Bruker 400 MHz NMR. Se tabularon los picos significativos en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; a, ancho) y número de protones. Se registraron los espectros de masas de ionización por electrospray (ESI) en un Waters UPLC Acquity o un Agilent 1100 series CL/EM, véanse las condiciones a continuación. Se notificaron los resultados de espectrometría de masas como la tasa de masa sobre la carga. Se realizaron las purificaciones por HPLC preparativa con un sistema de HPLC Gilson GX-281 o Waters usando las condiciones expuestas a continuación.
- 25
- Series de CL/EM:
- 30 Método A1: Instrumento de UPLC: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1x50mm a 50°C, eluyente A: agua + 0,05 % HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: CH₃CN + 0,04 % HCOOH, Gradiente: del 10 al 95 % B en 1,5 min, flujo: 1,2 ml/min.
- Método A2: Instrumento de UPLC: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1* 50mm a 50°C, Eluyente A: agua + 0,05 % HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: CH₃CN + 0,04 % HCOOH, Gradiente: del 2 al 98 % B en 1,4 min, flujo: 1,2 ml/min.
- 35 Método A3: Instrumento de CL-EM: Agilent 1100 series; columna: Waters Sunfire C18 2,5mm 3*30mm, Eluyente A: agua + 0,1% HCOOH; B: CH₃CN +0,1% HCOOH, Gradiente: del 10 al 98% B en 2,5min.
- Método A4: Instrumento de CL-EM: Agilent 1100 series; columna: Eclipse, XDB-C18, 1,8 µm, 4,6x50mm, Eluyente A:

ES 2 584 702 T3

agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN + 0,1% TFA, gradiente: 5-100% CH₃CN en 6min, flujo:1 ml/min

Método A5: Instrumento de UPLC: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1x50mm a 50°C, eluyente A: agua + 0,05 % HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: CH₃CN + 0,04 % HCOOH, Gradiente: del 5 al 95 % B en 1,4 min, flujo: 1,2 ml/min.

- 5 Método A6: Instrumento de UPLC: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1x50mm a 60°C, eluyente A: agua + 0,05 % HCOOH + 3,75 mM acetato de amonio, B: CH₃CN + 0,04 % HCOOH, Gradiente: del 5 al 95 % B en 1,4 min, flujo: 1,0 ml/min.

Series de HPLC preparativa:

- 10 Método P1: columna: Waters SunFire C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN +0,1% TFA, Gradiente: de 0 a 2,5 min: 20% B, 2,5 a 22,5 min: del 20 al 100% B, 22,5 a 25 min: 100% B, Flujo: 40 ml/min.

Método P2: columna: Waters Sunfire C18 ODB, 5 µm, 100x30 mm, Eluyente A: agua + 0,1% HCOOH, B: CH₃CN + 0,1% HCOOH, Gradiente: de 0 a 2,5 min: 5% B, 2,5 a 22,5 min: del 5 al 100% B, 22,5 a 25 min: 100% B, Flujo: 40 ml/min.

- 15 Método P3: columna: Waters Sunfire C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN +0,1% TFA, Gradiente: de 0 a 2,5 min: 5% B, 2,5 a 22,5 min: del 5 al 100% B, 22,5 a 25 min: 100% B, Flujo: 40 ml/min.

Método P4: columna: Waters SunFire C18 ODB, 5 µm, 50x19mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN + 0,1% TFA, Gradiente: de 0 a 2,5 min: 5% B, 2,5 a 22,5 min: del 5 al 100% B, 22,5 a 25 min: 100% B, Flujo: 20 ml/min.

Método P5: columna: X-Bridge C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 7,3mM NH₄OH, B: CH₃CN + 7,3mM NH₄OH, Gradiente: de 0 a 12,5 min: del 5 al 99% B, 12,5 a 15 min: 99% B, Flujo: 45ml/min.

- 20 Método P6: columna: X-Bridge C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 7,3 mM NH₄OH, B: CH₃CN + 7,3 mM NH₄OH, Gradiente: de 0 a 9,5 min: del 30 al 80% B, 9,5 a 12 min: del 80 al 99% B, 12 a 14,5 min: 99% B, Flujo: 45 ml/min.

Método P7: columna: Waters Sunfire C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN +0,1% TFA, Gradiente: de 0 a 2,0 min: 5% B, 2,0 a 30 min: del 5 al 100% B, Flujo: 40 ml/min.

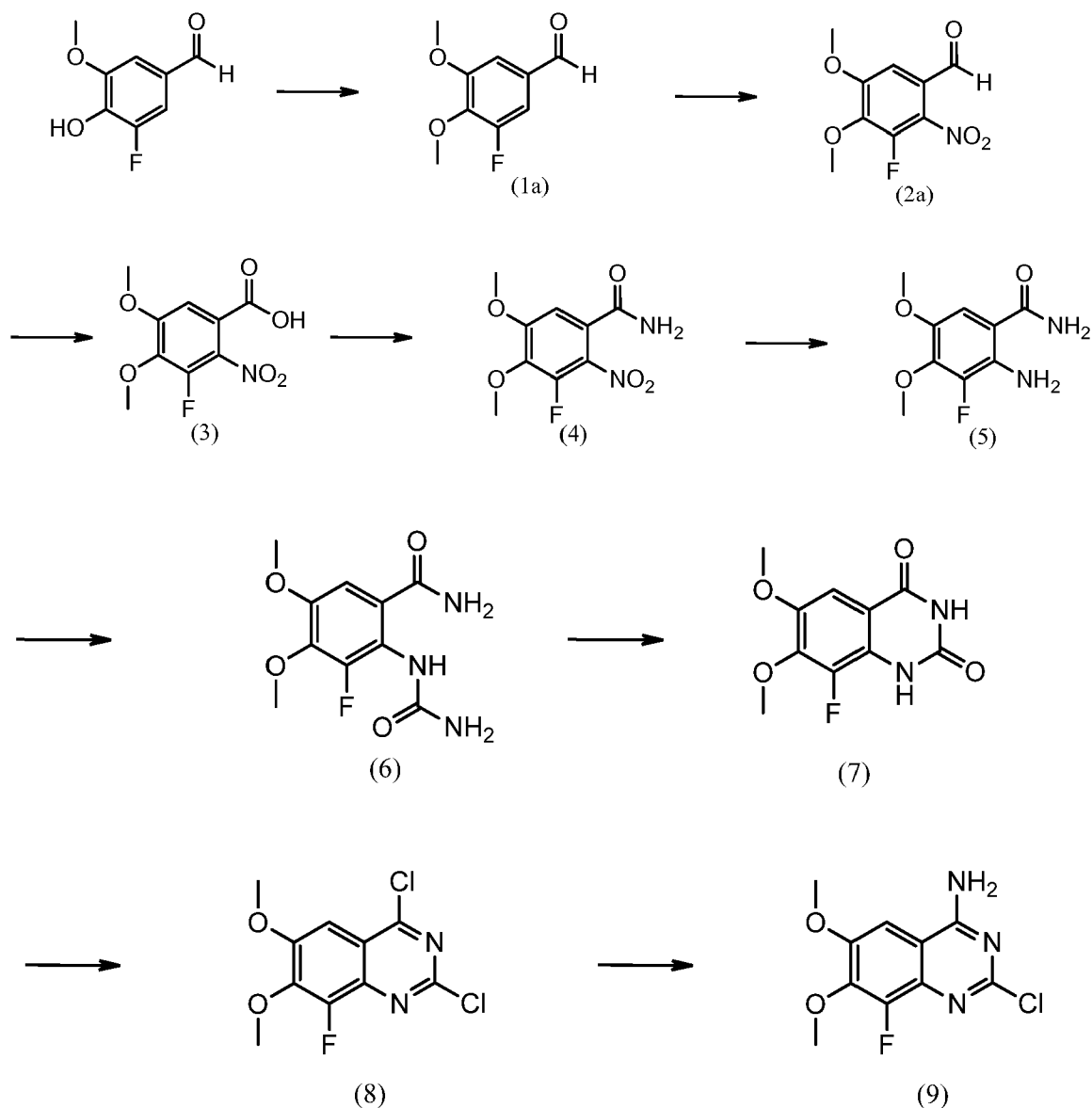
- 25 Método P8: columna: Waters SunFire C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN +0,1% TFA, Gradiente: de 0 a 0,5 min: 20% B, Flujo: 5 ml/min, 0,5 a 18,5 min: del 20 al 100% B, flujo 40 ml/min, 18,5 a 20 min: 100% B, Flujo: 40 ml/min.

- 30 Método P9: columna: Waters SunFire C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN +0,1% TFA, Gradiente: de 0 a 0,5 min: 5% B, Flujo: 5 ml/min, 0,5 a 18,5 min: del 5 al 100% B, flujo 40 ml/min, 18,5 a 20 min: 100% B, Flujo: 40 ml/min.

Método P10: columna: Waters SunFire C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 0,1% TFA, B: CH₃CN +0,1% TFA, Gradiente: de 0 a 0,5 min: 10% B, Flujo: 5 ml/min, 0,5 a 18,5 min: del 10 al 100% B, flujo 40 ml/min, 18,5 a 20 min: 100% B, Flujo: 40 ml/min.

- 35 Método P11: columna: X-Bridge C18 ODB, 5 µm, 100x30mm, Eluyente A: agua + 7,3 mM NH₄OH, B: CH₃CN + 7,3 mM NH₄OH, Gradiente: de 0 a 12 min: del 5 al 99% B, 12 a 13,5 min: 99% B, Flujo: 45 ml/min.

Esquema de reacción 1: Síntesis de 2-cloro-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4ilamina (9)



Etapa A 2-Fluoro-3,4-dimetoxi-benzaldehído (1a)

- 5 Se añadió 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (1,0 g, 5,88 mmol) en DMF (50 ml) a NaH (60% en aceite mineral, 0,282g, 7,05 mmol). Tras 15 min de agitación, se añadió yoduro de metilo (1,47 ml, 23,5 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 16h. Se extinguió la reacción con agua, se extrajo dos veces con ciclohexano, se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano / EtOAc: 9/1 a 2/1). LC EM (ESI): 185,2 [M+H]⁺, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,90 (s,1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,92 (s, 6H).

Etapa B 3-Fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (2a)

- 10 Se añadió ácido nítrico a 2-fluoro-3,4-dimetoxi-benzaldehído (1a) (740 mg, 4,02 mmol) (9 ml) a TA. Se calentó la reacción a 65°C con el fin de solubilizar el material de partida y se continuó la agitación a TA durante otras 2 h. Se vertió entonces la mezcla de reacción en hielo y se liofilizó la mezcla resultante. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, ciclohexano / EtOAc: 9/1 a 2/1). LC EM (ESI): 228,3 [M-H]⁻, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,97 (s,1H), 7,59 (s, 1H), 4,02 (m, 6H).

Etapa C Ácido 3-fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzoico (3)

- Se añadió gota a gota a una disolución del 10% en KmnO_4 en agua (6 ml) una disolución de 3-fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (2a) (533 mg, 2,33 mmol) en acetona (9 ml) a 60°C. Se continuó durante otros 60 min la agitación de la mezcla de reacción a 70°C hasta que desapareció el color violeta. Se filtró la suspensión caliente y se enjuagó el precipitado con acetona caliente y agua caliente. Se concentró el filtrado hasta eliminar la acetona y se basificó la fase acuosa resultante hasta pH 11-12 con NaOH 2N y se extrajo con cloroformo. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 3 con HCl conc., se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío. LC EM (ESI): 244,2 $[\text{M}]^-$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 14,2 (s a, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,96 (s, 6H).

Etapa D 3-Fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzamida (4)

- Se trató ácido 3-fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzoico (3) (412 mg, 1,68 mmol) con cloruro de tionilo (4 ml) a 90°C durante 2 h. Se evaporaron los volátiles y se llevó el residuo en THF y se evaporó. Se disolvió el cloruro de ácido obtenido en THF (8 ml) y se añadió gota a gota hasta una disolución NH_3 0,5 M en THF (16,8 ml, 8,4 mmol) a 0°C. Se agitó la disolución a TA durante 1 h y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con agua y se recogió el precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío. LC EM (ESI): 289,3 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

Etapa E 2-Amino-3-fluoro-4,5-dimetoxi-benzamida (5)

- Se añadió polvo de hierro (164 mg) en porciones a una disolución de 3-fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzamida (4) (265 mg, 1,08 mmol) en AcOH (6 ml) a 90°C. Se calentó la reacción hasta 105°C y se continuó la agitación a esta temperatura durante 15 min. Tras enfriarse hasta TA, se eliminaron mediante filtración las partes insolubles sobre papel y se enjuagó con AcOH. La evaporación de AcOH produjo un sólido que se disolvió en agua, se congeló y se liofilizó. LC EM (ESI): 215,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 (s a, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,19 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Etapa F 3-Fluoro-4,5-dimetoxi-2-ureido-benzamida (6)

- Se añadió una disolución de cianato de sodio (222 mg, 3,41 mmol) en agua (1,5 ml) a una disolución de 2-amino-3-fluoro-4,5-dimetoxi-benzamida (5) (365 mg, 1,70 mmol) en AcOH (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h seguido por dilución con agua (1,5 ml). Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío. LC EM (ESI): 258,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Etapa G 8-Fluoro-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (7)

- Se agitó una disolución de 3-fluoro-4,5-dimetoxi-2-ureido-benzamida (6) (210 mg, 0,82 mmol) en NaOH 2M (6 ml) a TA durante 2 h. Se acidificó entonces la disolución hasta pH 1 usando HCl conc. que conduce a precipitación del producto deseado que se recogió mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío. LC EM (ESI): 241,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,35 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

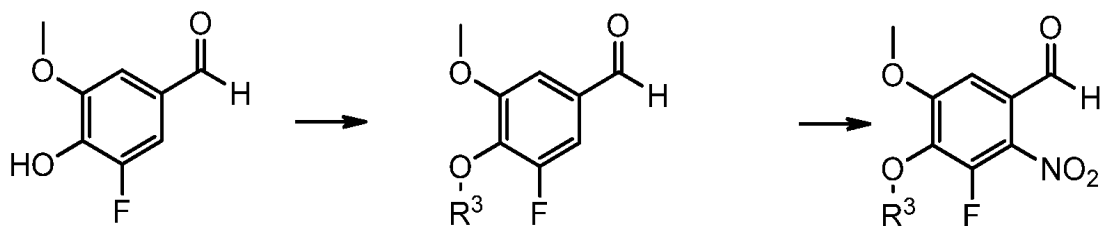
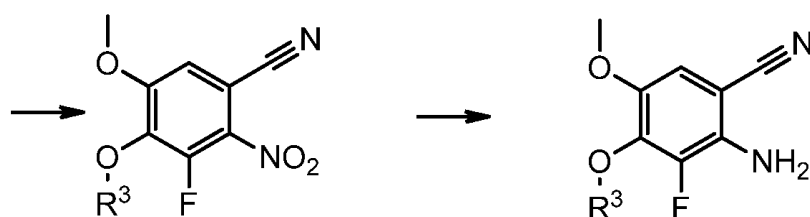
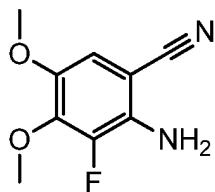
Etapa H 2,4-Dicloro-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolina (8)

- Se añadió N,N-dimetilanilina (81 mg, 0,67 mmol) a una disolución de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (7) (161 mg, 0,67 mmol) en POCl_3 (2,3 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante otras 2 h. Entonces se evaporó el disolvente y se llevó el residuo en agua. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío. LC EM (ESI): 277,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,37 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,06 (s, 3H).

Etapa I 2-Cloro-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina (9)

- Se añadió una disolución al 25% de NH_4OH en agua (1,66 ml) a una disolución de 2,4-dicloro-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolina (8) (148 mg, 0,534 mmol) en THF (4 ml) y se continuó la agitación de la mezcla de reacción a 40°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se suspendió el sólido resultante en agua, se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío. LC EM (ESI): 258,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,27 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Esquema de reacción 2:

(1a) R³ = metilo(1b) R³ = metoxietilo(2a) R³ = metilo(2b) R³ = metoxietilo(10a) R³ = metilo(11a) R³ = metilo(10b) R³ = metoxietilo(11b) R³ = metoxietiloSíntesis de 2-Amino-3-fluoro-4,5-dimetoxi-benzonitrilo (11a, R³ = metilo)

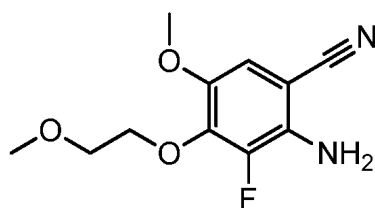
Etapa A: 3-Fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzonitrilo (10a)

- 10 Se añadió 3-fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (2a) (1,25 g, 5,45 mmol) a una disolución de NH₂OH.HCl (0,493 g, 7,09 mmol) y formiato de sodio (0,589 g, 13,09 mmol) en ácido fórmico (13 ml) y se calentó la disolución resultante a 100°C durante 3 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y se filtró la suspensión resultante. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido que se secó a alto vacío y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC EM (ESI): 225,0 [M-H]⁻, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,78 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,0 (s, 3H).

Etapa B: 2-Amino-3-fluoro-4,5-dimetoxi-benzonitrilo (11a)

- 20 Se calentó una suspensión de 3-fluoro-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzonitrilo (10a) (2,08 g, 7 mmol) en agua (35 ml) hasta 100°C antes de que se añadiese ditionito de sodio (2,43 g, 14 mmol). Tras 5 min se formó una disolución amarilla y se continuó el calentamiento a 100°C durante otros 60 min. Se precipitó un sólido tras enfriar hasta TA. Se aisló el producto deseado mediante filtración seguido por secado a alto vacío y se usó sin purificación adicional. LC EM (ESI): 196,9 [M+H]⁺; ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,96 (s, 1H), 5,69 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Síntesis de 2-Amino-3- fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-benzonitrilo (11b, R³ = metoxietilo)



Etapa A3-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-benzaldehído (1b)

Se añadió DEAD a TA (45,4 ml, 115 mmol) durante 10 min a una disolución de 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (15 g, 88 mmol), 2-metoxietanol (8,72 g, 115 mmol) y trifenilfosfina (30,1 g, 115 mmol) en tolueno (350 ml) y se continuó la agitación durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y EtOAc, se lavó con NaOH acuoso 2M y disolución de NaCl. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ seguido por evaporación del disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en ciclohexano al 0-60%) para dar el compuesto del título. LC EM (ESI): 229,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,88 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,91 (s, 3H) 3,60 (t, 2H).

Etapa B 3-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-benzaldehído (2b)

Se disolvió a 0°C 3-fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-benzaldehído (1b) (10 g, 43,8 mmol) en ácido nítrico (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 150°C y se agitó durante otros 15 min antes de dejarse enfriar hasta TA y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla sobre hielo, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se evaporó el disolvente. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol/CH₂Cl₂ al 60-100%) proporcionó el producto deseado. LC EM (ESI): 274,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,25 (s, 3H).

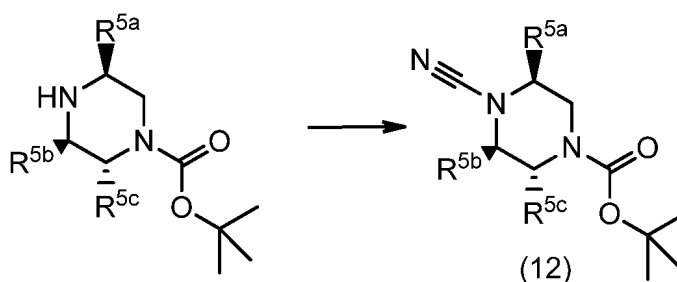
Etapa C 3-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-benzonitrilo (10b)

Se añadió 3-fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-benzaldehído (2b) (900 mg, 3,29 mmol) a una disolución de NH₂OH.HCl (298 mg, 4,28 mmol) y formiato de sodio (356 mg, 7,91 mmol) en ácido fórmico (8 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h antes de que se vertiese sobre hielo tras lo cual precipitó un sólido. La filtración y el secado a alto vacío proporcionaron el producto deseado. GC EM (ESI): 270 [M]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,26 (s, 3H).

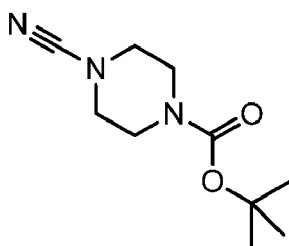
Etapa D 2-Amino-3-fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-benzonitrilo (11b)

Se suspendió en agua (10 ml) 3-fluoro-5-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-benzonitrilo (10b) (750 mg, 2,78 mmol) y se calentó hasta 100°C. Entonces se añadió en porciones ditionito de sodio (966 mg, 5,55 mmol). Tras 5 min se formó una disolución amarilla y se continuó la agitación durante 24 h a 100°C. Para el tratamiento final se añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente produjo que el producto en bruto se purificara mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc en ciclohexano al 0-50%) para dar el compuesto del título. LC EM (ESI): 241,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,94 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,27 (s, 3H).

Esquema de reacción 3:



Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-ciano-piperazin-1-carboxílico (12a, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} = H)



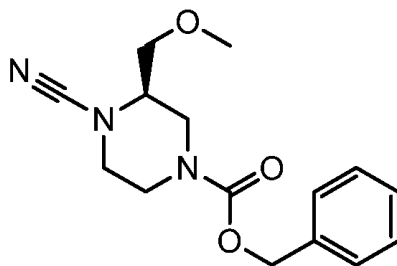
- 5 Se disolvió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,37 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Entonces se añadió DIPEA (0,938 ml, 5,37 mmol), seguido por bromuro de cianuro (0,626 g, 5,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 0°C. Se añadió agua para el tratamiento final y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado que se usó sin purificación adicional. LC EM (ESI): 212 [M+H]⁺, ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,38 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,4 (s, 9H).

Se prepararon los siguientes compuestos con un método similar (datos de ¹H RMN en tabla complementaria 1):

	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	Estructura/nombre químico	EM (ESI) <i>m/z</i>
12b	(S)-metilo	H	H	éster terc-butilico del ácido (S)-4-ciano-3-metil-piperazin-1-carboxílico	226,2 [M+H] ⁺

12c	(S)-etilo	H	H	éster terc-butilico del ácido (S)-4-ciano-3-etil-piperazin-1-carboxílico	240,4 [M+H] ⁺
12d	(S)-propilo	H	H	éster terc-butilico del ácido (S)-4-ciano-3-propil-piperazin-1-carboxílico	254,4 [M+H] ⁺
12e	(S)-fenilo	H	H	éster terc-butilico del ácido (S)-4-ciano-3-fenil-piperazin-1-carboxílico	288,3 [M+H] ⁺
12f	(S)-metilo	H	(R)-metilo	éster terc-butilico del ácido (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-ciano-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico	240,2 [M+H] ⁺
12g	(S)-metilo	(<i>R</i>)-metilo	H	éster terc-butilico del ácido (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-ciano-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico	240,3 [M+H] ⁺

- 10 Síntesis del éster bencílico del ácido (*R*)-4-ciano-3-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (15)



Etapa A éster 1-terc-butilico del éster 4-bencílico del ácido (*R*)-2-metoximetil-piperazin-1,4-dicarboxílico (13)

- 15 Se añadieron a 0°C trietilamina (0,91 ml, 6,51 mmol) seguido por cloroformato de bencilo (0,379 ml, 2,66 mmol) a una disolución de 2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (600 mg, 2,61 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se continuó la agitación a TA bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió para el tratamiento final una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (método P1). LC EM (ESI): 365,3 [M+H]⁺.

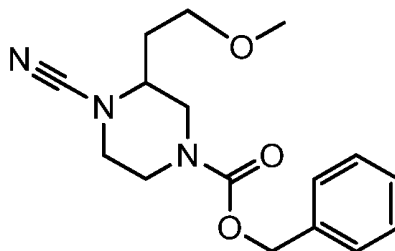
Etapa B (*R*)-3-Metoximetil-piperazin-1-carboxílico éster bencílico del ácido (14)

- 20 Se añadió una disolución de HCl 4N en dioxano (2 ml) a una disolución de éster 1-terc-butilico del éster 4-bencílico del ácido (*R*)-2-metoximetil-piperazin-1,4-dicarboxílico (13) (960 mg, 2,63 mmol) en dioxano (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Entonces se congeló la mezcla, se liofilizó y se usó el sólido resultante (sal de clorhidrato) en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC EM (ESI): 265,2 [M+H]⁺.

Etapa C éster bencílico del ácido (R)-4-ciano-3-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (15)

Se disolvió éster bencílico del ácido (R)-3-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (14) (960 mg, 3,63 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió hasta 0°C , luego se añadieron DIPEA (1,269 ml, 7,26 mmol) y bromuro de cianuro (423 mg, 4,00 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 0°C . Se añadió para el tratamiento final una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (método P1). LC EM (ESI): 290,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del éster bencílico del ácido 4-ciano-3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxílico (19)



10 Etapa A éster 1-terc-butílico del éster 4-bencílico del ácido 2-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1,4-dicarboxílico (16)

Se añadieron a 0°C trietilamina (0,65 ml, 4,69 mmol) y clorofornato de bencilo (0,28 ml, 1,97 mmol) a una disolución de 2-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,87 mmol) en CH_2Cl_2 (18 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitación a TA durante 2 h se añadieron CH_2Cl_2 seguido de HCl 1 N, se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 . El secado de la fase orgánica seguido de evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado que se usó sin purificación adicional. LC EM (ESI): 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,37 (m, 5H), 5,11 (dd, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,06-2,78 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa B éster 1-terc-butílico del éster 4-bencílico del ácido 2-(2-metoxi-etil)-piperazin-1,4-dicarboxílico (17)

Se añadió a 0°C hidruro de sodio (60% en aceite, 54 mg, 1,36 mmol) a una disolución de éster 1-terc-butílico del éster 4-bencílico del ácido 2-(2-hidroxi-etil)-piperazina 1,4-dicarboxílico (16) (380 mg, 1,04 mmol) en DMF (9 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras 30 min a 0° , se añadió yoduro de metilo (0,085 ml, 1,36 mmol). Se continuó la agitación a TA durante otras 16 h. Entonces se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción con EtOAc/agua a 0°C , se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, ciclohexano/EtOAc: 9/1 a 3/1). LC EM (ESI): 379,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,37 (m, 5H), 5,10 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08-2,74 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

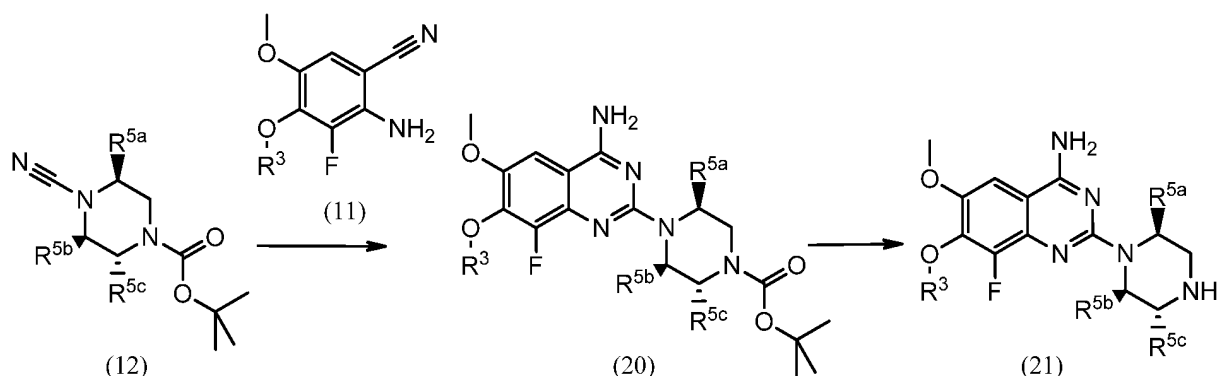
Etapa C éster bencílico del ácido 3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxílico (18)

Se añadió una disolución de HCl 4N en dioxano (3 ml) a una disolución de éster 1-terc-butílico del éster 4-bencílico del ácido 2-(2-metoxi-etil)-piperazin-1,4-dicarboxílico (17) (210 mg, 0,55 mmol) en dioxano (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se congeló y se liofilizó hasta facilitar el producto deseado como una sal de clorhidrato. LC EM (ESI): 279,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,29 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 7,39 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,31-2,96 (m, 8H), 1,85 (m, 2H).

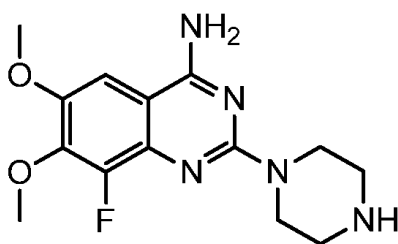
Etapa D 4- éster bencílico del ácido ciano-3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxílico (19)

Se añadieron a 0°C DIPEA (0,063 ml, 0,359 mmol) y una disolución de bromuro de cianuro (21 mg, 0,198 mmol) en CH_2Cl_2 (0,1 ml) a una disolución de éster bencílico del ácido 3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxílico (18) (50 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (0,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h y entonces se extinguió con agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, ciclohexano/EtOAc: 9/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título. LC EM (ESI): 322,3 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,38 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 3H), 3,30-3,14 (m, 7H), 1,78 (m, 2H).

Esquema de reacción 4:



Síntesis de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a, R³ = metilo, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} = H)



Etapas A éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (20a)

- 5 Se añadió a 0°C NaH (60% en aceite mineral, 135 mg, 3,36 mmol) a una disolución de 2-amino-3-fluoro-4,5-dimetoxibenzonitrilo (11a) (600 mg, 3,06 mmol) en THF (4,5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Entonces se añadió éster terc-butílico del ácido 4-ciano-piperazin-1-carboxílico (12a) (646 mg, 3,06 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 72 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y disoluciones de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante trituración con dietileter. LC EM (ESI): 408,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,4 (a, 2H), 7,39 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Etapas B 8-Fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a)

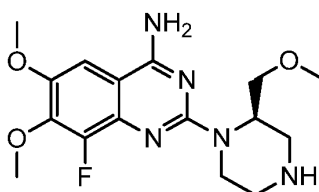
- 15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (20a) (990 mg, 2,430 mmol) en dioxano (1,0 ml). Entonces se añadió HCl 4M en dioxano (6,07 ml, 24,30 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se trituró el residuo con dietileter y se recogió un sólido mediante filtración que corresponde con el compuesto del título (como su bis-sal de clorhidrato) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC EM (ESI): 308,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,5 (a, 2H), 8,3 (a, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,20 (m, 4H).

- 20 Se prepararon los siguientes compuestos con un método similar (datos de ¹H RMN en tabla complementaria 2)

	R ³	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	Nombre químico	EM (ESI) m/z
21b	metilo	(S)-metilo	H	H	Clorhidrato de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-ilamina	322,4 [M+H] ⁺
21c	metilo	(S)-etilo	H	H	Clorhidrato de 2-((S)-2-etil-piperazin-1-il)-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina	336,2 [M+H] ⁺
21d	metilo	(S)-propilo	H	H	Clorhidrato de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-((S)-2-propil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-ilamina	350,3 [M+H] ⁺
21e	metilo	(S)-fenilo	H	H	Clorhidrato de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-((S)-2-fenil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-ilamina	384,2 [M+H] ⁺

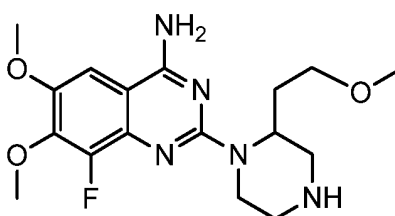
21f	2-metoxietilo	H	H	H	Clorhidrato de 8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina	352,3 [M+H] ⁺
21g	2-metoxietilo	(S)-metilo	H	H	Clorhidrato de 8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-2-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-ilamina	366,2 [M+H] ⁺
21h	metilo	(S)-metilo	H	(R)-metilo	8-Fluoro-6,7-dimetoxi-2-((2S,5R)-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-ilamina	336,2 [M+H] ⁺
21i	metilo	(S)-metilo	(R)-metilo	H	Clorhidrato de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-ilamina	336,2 [M+H] ⁺

Síntesis de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-((R)-2-metoximetil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-ilamina (21j, R³=metilo, R^{5a} = (R)-metoximetilo, R^{5b}, R^{5c} = H)



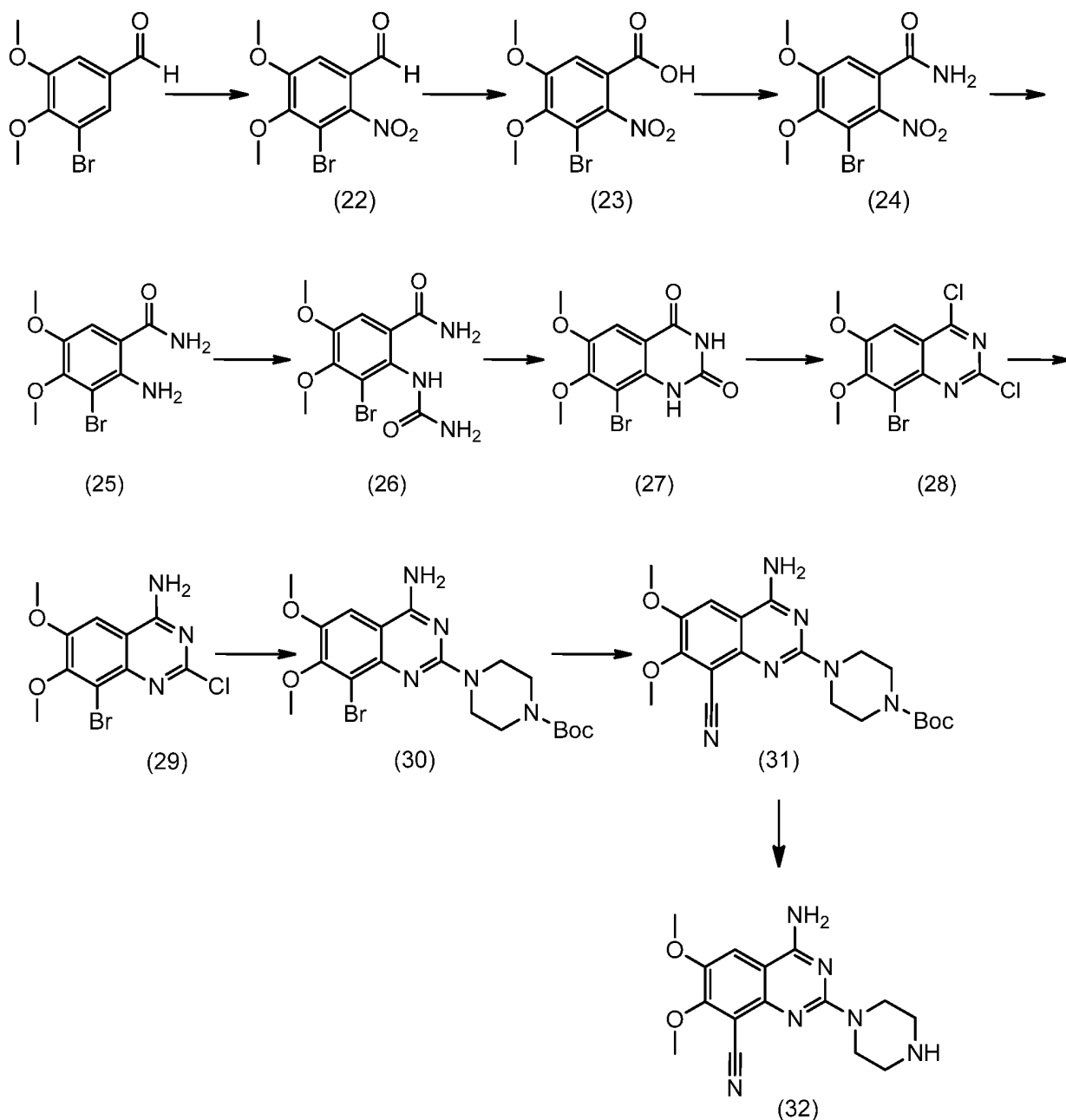
- 5 Se sintetizó este compuesto de manera análoga al 21a a partir de 2-amino-3-fluoro-4,5-dimetoxi-benzonitrilo (11a) y éster bencílico del ácido (R)-4-ciano-3-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (15) seguido por escisión del grupo protector Z mediante hidrogenación que se realizó de la siguiente manera. Se suspendió éster bencílico del ácido (R)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (326 mg, 0,671 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió Pd/C (71,5 mg, 0,067 mmol). Tras agitación se añadió cloroformo bajo una atmósfera de H₂ durante 2 h a TA, se recogió el metal mediante filtración y se evaporó el disolvente. Se secó el producto resultante (como su base libre) a alto vacío y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 352,2 [M+H]⁺.

Síntesis de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]quinazolin-4-ilamina (21k, R³=metilo, R^{5a} = metoxietilo, R^{5b}, R^{5c} = H)



- 15 Se sintetizó este compuesto (como su sal de clorhidrato) de manera análoga al 21a a partir de 2-amino-3-fluoro-4,5-dimetoxi-benzonitrilo (11a) y éster bencílico del ácido 4-ciano-3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxílico (19) seguido por escisión del grupo protector Z mediante hidrogenación de manera análoga al ejemplo 21j usando una mezcla 4:1 de HCl 1,25 M en metanol/metanol como disolvente. CL EM (ESI): 366,2 [M+H]⁺.

Esquema de reacción 5: Síntesis de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-8-carbonitrilo (32)



Etapa A 3-Bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (22)

Se suspendió 5-bromoveratraldehído (10 g, 40,8 mmol) en ácido nítrico (77 ml, 1714 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C hasta que se disolvió el sólido, entonces se agitó a TA durante otras 16 h. Se añadió agua (200ml) a la mezcla de reacción y se recogió el precipitado formado y se cristalizó a partir de AcOH. CL EM (ESI): 290,¹ [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d⁴) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,02 (s, 3H).

Etapa B Ácido 3-bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzoico (23)

Se añadió perborato de sodio tetrahidratado (4,46 g, 29,0 mmol) en porciones durante 10 min a una disolución agitada de 3-bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzaldehído (22) (5,6 g, 19,31 mmol) en AcOH (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 16h. Entonces se evaporó el disolvente y se llevó el residuo en CH₂Cl₂ y agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título. CL EM (ESI): 304,2 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d⁴) δ (ppm): 7,67 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

Etapa C 3-Bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzamida (24)

Se agitó una disolución de ácido 3-bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzoico (23) (6 g, 19,60 mmol) y CDI (3,81 g, 23,52 mmol) en THF (100 ml) a TA durante 2 h. Entonces se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió lentamente una disolución de amoníaco 0,5M en THF (78 ml, 39,2 mmol) a la mezcla de reacción. Se continuó la agitación durante 16 h a TA. Se concentró el disolvente y se llevó el residuo en CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado. CL EM (ESI): 349,2 [M+HCOO]⁻

Etapa D 2-Amino-3-bromo-4,5-dimetoxi-benzamida (25)

Se añadió polvo de metal a 90°C (2,08 g, 37,2 mmol) en porciones a una disolución de 3-bromo-4,5-dimetoxi-2-nitro-benzamida (24) (4,2 g, 13,77 mmol) en AcOH (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 105°C y se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se filtró entonces la disolución caliente y se dejó enfriar hasta a TA. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. El secado de la fase orgánica seguido por evaporación del disolvente produjo el producto deseado. CL EM (ESI): 275,2 [M+H]⁺

Etapa E 3-Bromo-4,5-dimetoxi-2-ureido-benzamida (26)

Se añadió una disolución de cianato de sodio (1,42 g, 21,8 mmol) en agua (16 ml) a una disolución de 2-amino-3-bromo-4,5-dimetoxi-benzamida (25) (3 g, 10,91 mmol) en AcOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añadió agua y se recogió el precipitado formado mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío. CL EM (ESI): 318,2 [M+H]⁺

Etapa F 8-Bromo-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (27)

Se disolvió 3-bromo-4,5-dimetoxi-2-ureido-benzamida (26) (3,0 g, 9,43 mmol) en NaOH 2N (100 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 2 h. la disolución Se acidificó la mezcla entonces hasta pH 1 usando HCl concentrado. Se recogió el precipitado formado mediante filtración, se enjuagó con agua, se congeló y se liofilizó. CL EM (ESI): 301,2 [M+H]⁺

Etapa G 8-Bromo-2,4-dicloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (28)

Se añadió N-N-dimetilanilina (0,97 ml, 7,64 mmol) a una disolución de 8-bromo-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (27) (2,3 g, 7,64 mmol) en POCl₃ (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo. Se recogió el precipitado formado mediante filtración y se secó a alto vacío. CL EM (ESI): 337,1 [M+H]⁺

Etapa H 8-Bromo-2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina (29)

Se añadió una disolución al 25% de NH₄OH en agua (18,4 ml, 118 mmol) a una disolución de 8-bromo-2,4-dicloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (28) (2 g, 5,92 mmol) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo. Se recogió el precipitado formado mediante filtración, se congeló y se liofilizó. CL EM (ESI): 318,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,63 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

Etapa I éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (30)

Se disolvieron 8-bromo-2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina (29) (2 g, 6,28 mmol), trietilamina (1,313 ml, 9,42 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,339 g, 12,56 mmol) en alcohol isopentílico (20 ml) y se agitó la mezcla a 120°C durante 2 días. Se evaporó el disolvente entonces y se añadió dietileter al residuo. Se recogió el precipitado formado mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título. CL EM (ESI): 512,5 [M+HCOO]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,61 (s, 1H), 7,46 (s a, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

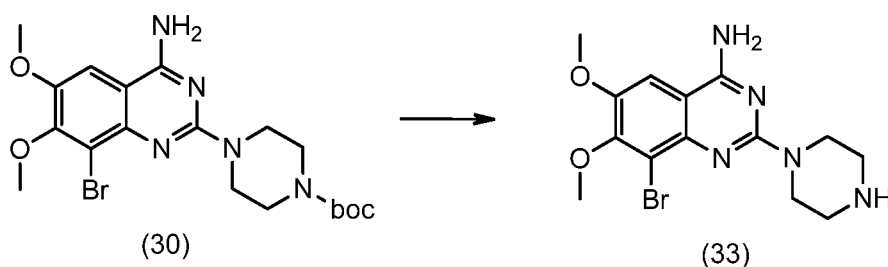
Etapa J 4-(4-Amino-8-ciano-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1 -carboxílico éster terc-butílico del ácido (31)

Se añadieron éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (30) (1 g, 2,135 mmol) y cianuro de cobre (0,210 g, 2,349 mmol) a N-metil-2-pirrolidona (5 ml) y se agitó la mezcla a 200°C durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo la disolución con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 415,5 [M+H]⁺

Etapa K 4-Amino-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-8-carbonitrilo (32)

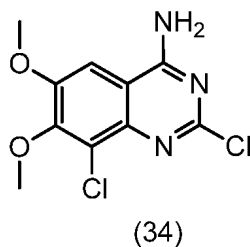
Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-8-ciano-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (31) (5,3 g, 3,84 mmol) en HCl 4N en dioxano (20 ml) a TA durante 1 h. Se congeló la disolución entonces y se liofilizó. Se disolvió el residuo sólido en metanol y se añadió dietileter que conduce a precipitación del producto deseado que se recogió mediante filtración, se secó a alto vacío y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 315,3 [M+H]⁺.

Esquema de reacción 6: Síntesis de 8-bromo-6,7-dimetoxi-2-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina (33)



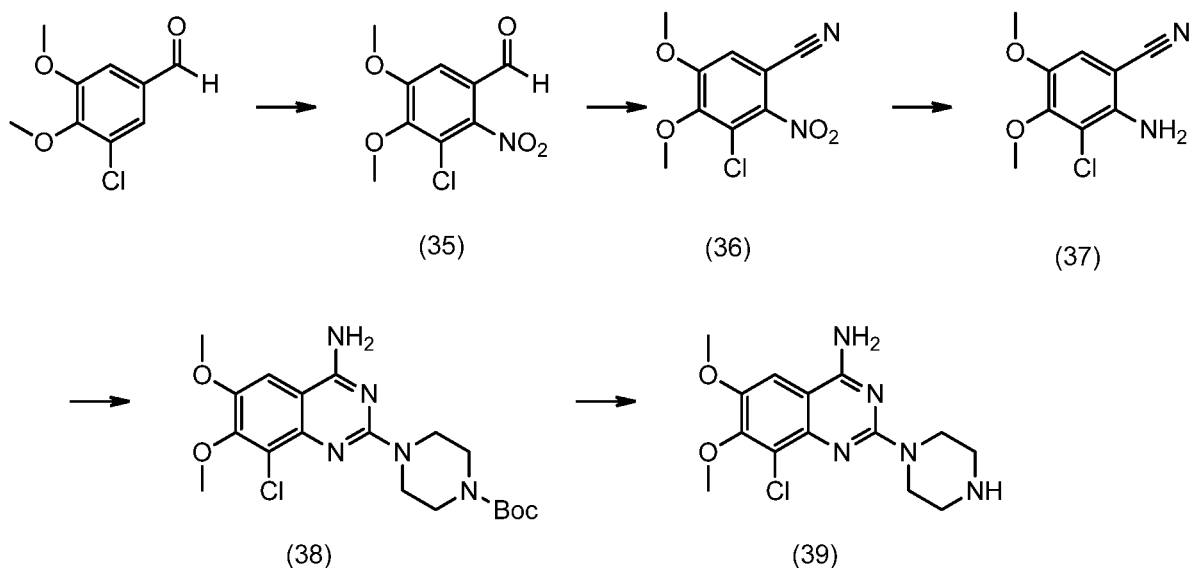
Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (30) (150 mg, 0,32 mmol) en HCl 4N en dioxano (4 ml) a TA durante 1 h. Se congeló entonces la disolución y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título CL EM (ESI): 368,2 [M+H]⁺.

Síntesis de 2,8-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (34)



Se sintetizó 2,8-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (34) tal como se describe en Aust. J. Chem. 1981, 34, 1561. CL EM (ESI): 274,2 [M-H]⁻.

Esquema de reacción 7: Síntesis de 8-cloro-6,7-dimetoxi-2-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina (39)



Etapa A 3-Cloro-4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído (35)

Se añadió lentamente a TA ácido nítrico (33,2 ml) a 3-cloro-4,5-dimetoxibenzaldehído (3,1 g, 15,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 55°C durante 1 h y se mantuvo la agitación a esta temperatura durante 2,5 h. Se vertió la mezcla sobre hielo y se recogió el precipitado mediante filtración y se secó a HV (alta velocidad?) para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 245,9 [M+H]⁺.

5 Etapa B 3-Cloro-4,5-dimetoxi-2-nitrobenzonitrilo (36)

Se añadió 3-cloro-4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído (35) (3,99 g, 14,62 mmol) a una disolución de NH₂OH.HCl (1,32 g, 19,0 mmol) y formiato de sodio (1,58 g, 35,1 mmol) en ácido fórmico (35 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h antes de que se vertiese sobre hielo tras lo cual un sólido precipitó. La filtración y el secado a HV proporcionaron el producto deseado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,10 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

10 Etapa C 2-Amino-3-cloro-4,5-dimetoxibenzonitrilo (37)

Se disolvió 3-cloro-4,5-dimetoxi-2-nitrobenzonitrilo (36) (3,55 g, 14,63 mmol) en ácido acético (64 ml) y se calentó hasta 90°C. Entonces se añadió polvo de metal (2,21 g, 39,5 mmol) en porciones y se calentó la mezcla de reacción hasta 105°C. Tras 50 min se dejó enfriar hasta TA la mezcla de reacción y se filtró. Se concentró el filtrado y se suspendió el sólido resultante en acetato de etilo y se filtró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna (120 g sílice, ciclohexano al 100% durante 4 min, acetato de etilo/ciclohexano de 0 al 50% en 30 min, flujo: 85 ml/min) para proporcionar el producto deseado. CL EM (ESI): 213,0 [M+H]⁺.

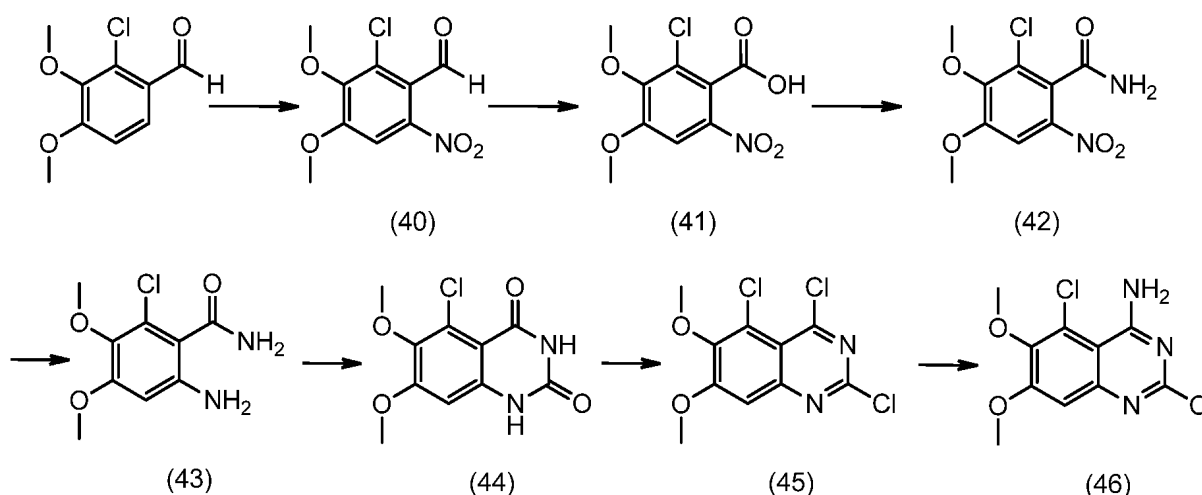
Etapa D 4-(4-Amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (38)

Se añadió a 0°C NaH (60% en aceite mineral, 155 mg, 3,88 mmol) a una disolución de 2-amino-3-cloro-4,5-dimetoxibenzonitrilo (37) (750 mg, 3,53 mmol) en THF (5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Entonces se añadió éster terc-butilico del ácido 4-ciano-piperazin-1-carboxílico (12a) (745 mg, 3,53 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y disoluciones de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante trituración con dietileter. CL EM (ESI): 424,2 [M+H]⁺.

Etapa E 8-Cloro-6,7-dimetoxi-2-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina (39)

25 Se llevó a cabo la desprotección de Boc tal como se describe para 21a. CL EM (ESI): 324,2 [M+H]⁺.

Esquema de reacción 8: Síntesis de 2,5-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (46)



Etapa A 2-Cloro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldehído (40)

30 Se añadió lentamente a 0°C ácido nítrico (4,5 ml) a 2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído (500 mg, 2,49 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C hasta solubilizar el material de partida y entonces se dejó agitar a TA durante 2 h. Se vertió la mezcla sobre hielo y se recogió el precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a HV para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 244,1 [M+H]⁺.

Etapa B Ácido de 2-cloro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzoico (41)

- 5 Se añadió gota a gota a 60°C una disolución de 2-cloro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldehído (40) (520 mg, 2,12 mmol) en acetona (8,5 ml) a una disolución acuosa al 10% de KMnO_4 (5,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 h. Se eliminó mediante filtración el sólido precipitado y se lavó con agua caliente y acetona. Se evaporó la acetona y se basificó el filtrado restante hasta pH 11-12 usando NaOH 2N y se extrajo con cloroformo. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 1 con HCl concentrado que conduce a precipitación de un sólido que se eliminó mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío para dar el producto deseado. CL EM (ESI): 260,1 [M-H]⁻.

Etapa C 2-Cloro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzamida (42)

- 10 Se trató ácido 2-cloro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzoico (41) (293 mg, 1,12 mmol) con cloruro de tionilo (3 ml) a 90°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en THF y se evaporó el disolvente una vez más. Se disolvió el cloruro de ácido resultante en THF (12 ml) y se añadió gota a gota a una disolución 0,5M de NH_3 en THF (11,2 ml, 5,6 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h antes de que se evaporase el disolvente. Se disolvió el sólido resultante en agua, se eliminó el precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a HV para proporcionar el compuesto del título. CL EM (ESI): 261,2 [M+H]⁺.

Etapa D 6-Amino-2-cloro-3,4-dimetoxibenzamida (43)

- 15 Se añadió polvo de hierro (137 mg, 2,45 mmol) en porciones a una disolución de 2-cloro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzamida (42) (236 mmol, 0,91 mmol) en ácido acético (7 ml) a 90°C. Se incrementó la temperatura hasta 105°C y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 15 min. Se filtró la suspensión caliente por medio de Celite y se enjuagó el residuo sólido con ácido acético caliente. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 231,1 [M+H]⁺.

- 20 Etapa E 5-Cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (44)

- 25 Se añadió a TA una disolución de cianato de sodio (338 mg, 5,2 mmol) en agua (2 ml) a una disolución de 6-amino-2-cloro-3,4-dimetoxibenzamida (43) (600 mg, 2,6 mmol) en ácido acético (6 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió agua, se eliminó el precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua y se concentró el filtrado. Se trató el residuo resultante con NaOH 2N (7 ml) a 100°C durante 1 h. Tras enfriarse hasta TA se acidificó la disolución de reacción hasta pH 1 usando HCl concentrado y se eliminó el precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a HV. CL EM (ESI): 257,1 [M+H]⁺.

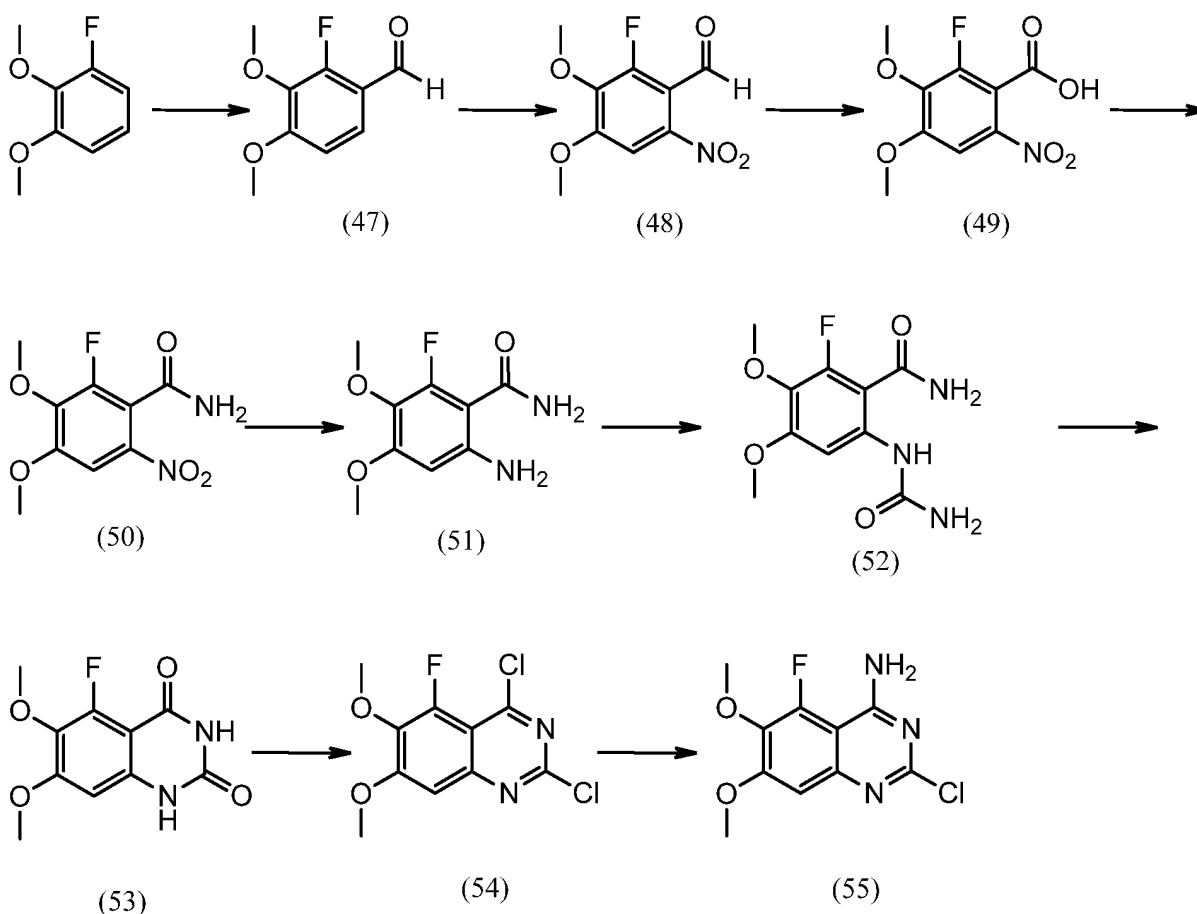
Etapa F 2,4,5-Tricloro-6,7-dimetoxiquinazolina (45)

- 30 Se añadió N,N-dimetilanilina (0,064 ml, 0,50 mmol) a una disolución de 5-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (44) (129 mg, 0,50 mmol) en POCl_3 (1,8 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con agua. Se enjuagó el precipitado resultante con agua y se secó a HV para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 293,0 [M+H]⁺.

Etapa G 2,5-Dicloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (46)

- 35 Se añadió una disolución acuosa al 25% de NH_4OH (1,05 ml, 6,75 mmol) a una disolución de 2,4,5-tricloro-6,7-dimetoxiquinazolina (45) (99 mg, 0,34 mmol) en THF (2,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se suspendió el sólido resultante en agua, se filtró y se secó a HV para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 274,2 [M+H]⁺.

Esquema de reacción 9: Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina (55)



Etapa A 2-Fluoro-3,4-dimetoxi-benzaldehído (47)

Se añadió gota a gota a 0°C una disolución de tetracloruro de titanio (5,83 ml, 52,8 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) durante 30 min a una disolución de 1-fluoro-2,3-dimetoxibenceno (5 g, 32,0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (45 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la disolución resultante durante 15 min una disolución de diclorometil metil éter (3,19 ml, 35,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10ml) tras lo cual se volvió roja la mezcla de reacción. Se continuó la agitación a 0°C durante 30 min antes de que se dejase calentar la disolución hasta ta. Tras agitación durante otras 5h, se vertió la mezcla de reacción en 200 g de hielo triturado. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (método P1). CL EM (ESI): 185,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,21 (t, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Etapa B 2-Fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitro-benzaldehído (48)

Se disolvió 2-fluoro-3,4-dimetoxi-benzaldehído (47) (4,85 g, 26,3 mmol) en ácido nítrico (49,4 ml, 1106 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C hasta que se disolvió el sólido, se agitó entonces a TA durante otras 16h. Se añadió agua (200ml) a la mezcla de reacción y se recogió el precipitado formado mediante filtración y se cristalizó a partir de AcOH. CL EM (ESI): 228,2 [M-H]⁻; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Etapa C Ácido 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitro-benzoico (49)

Se añadió perborato de sodio tetrahidratado (5,04 g, 32,7 mmol) en porciones durante 10 min a una disolución agitada de 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitro-benzaldehído (48) (5 g, 21,82 mmol) en AcOH (75 ml) Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante otras 16h. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo en CH₂Cl₂ y agua. Se separó la fase acuosa, se congeló y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. CL EM (ESI): 489,4 [2M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,60 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

Etapa D 2-Fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitro-benzamida (50)

Se agitó una disolución de ácido 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitro-benzoico (49) (4,81 g, 19,62 mmol) en cloruro de tionilo (60 ml) a 90°C durante 2 h. Se concentró entonces la disolución y se llevó el residuo resultante en THF. Se evaporó el disolvente antes de que se añadiese de nuevo THF (30 ml). Se enfrió la disolución de reacción hasta 0°C y se añadió lentamente una disolución de amoníaco 0,5M en THF (78 ml, 39,2 mmol). Se continuó la agitación a TA durante 2 h antes de que se evaporase el disolvente. Se llevó el residuo en CH₂Cl₂, se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado. CL EM (ESI): 289,4 [M+HCOO]⁻

Etapa E 6-Amino-2-fluoro-3,4-dimetoxi-benzamida (51)

Se añadió a 90°C polvo de metal (1,30 g, 23,2 mmol) en porciones a una disolución de 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzamida (50) (2,1 g, 8,60 mmol) en AcOH. Se agitó la mezcla de reacción a 105°C durante 15 min antes de que se filtrase la disolución caliente. Se enfrió el filtrado hasta TA y se extinguió con agua. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂, se secó la fase orgánica y se concentró para producir el compuesto del título. CL EM (ESI): 215,2 [M+H]⁺.

Etapa F 2-Fluoro-3,4-dimetoxi-6-ureido-benzamida (52)

Se añadió una disolución de cianato de sodio (0,850 g, 13,07 mmol) en agua (10 ml) a una disolución de 6-amino-2-fluoro-3,4-dimetoxi-benzamida (51) (1,4 g, 6,54 mmol) en AcOH (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añadió agua para el tratamiento final y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂, se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución saturada de NaHCO₃, se secaron, y se concentraron para producir el compuesto del título. CL EM (ESI): 258,3 [M+H]⁺

Etapa G 5-Fluoro-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (53)

Se agitó una disolución de 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-ureido-benzamida (52) (0,5 g, 1,944 mmol) en NaOH ac. 2N (50 ml) a TA durante 2 h. La acidificación hasta pH 1 usando HCl concentrado condujo a la formación de un precipitado que se recogió mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío. CL EM (ESI): 241,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 6,56 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

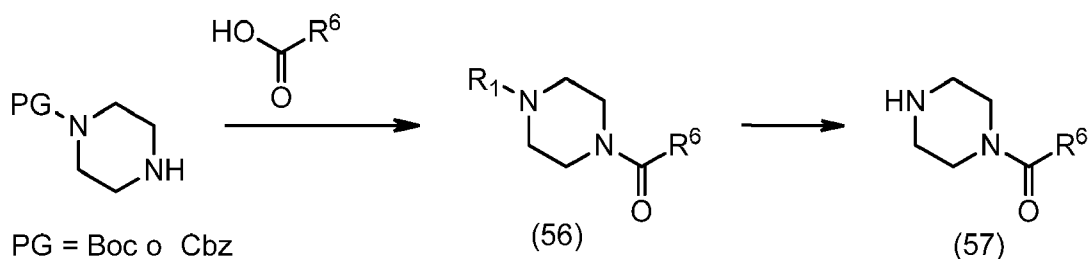
Etapa H 2,4-Dicloro-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolina (54)

Se añadió N-N-dimetilanilina (0,158 ml, 1,249 mmol) a una disolución de 5-fluoro-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (53) (300 mg, 1,249 mmol) en POCl₃ (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo que condujo a la precipitación de un sólido que se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío. CL EM (ESI): 277,2 [M+H]⁺

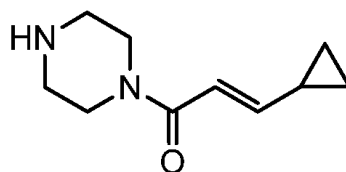
Etapa I 2-Cloro-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina (55)

Se añadió una disolución de NH₄OH al 25% en agua (2,474 ml, 15,88 mmol) a una disolución de 2,4-dicloro-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolina (54) (220 mg, 0,794 mmol) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 3h. Se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo. Se recogió el precipitado formado mediante filtración, se congeló y se liofilizó. CL EM (ESI): 258,2 [M+H]⁺

Esquema de reacción 10: Síntesis de los elementos estructurales de piperazinilo



Síntesis de (E)-3-Ciclopropil-1-piperazin-1-il-propenona (57a, R⁶ = -CH=CH-ciclopropilo)



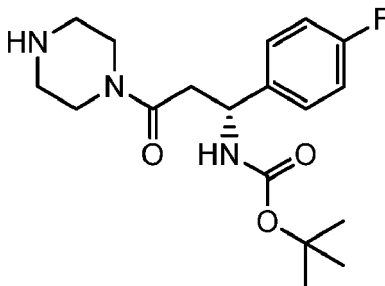
Etapa A éster terc-butílico del ácido 4-((*E*)-3-ciclopropil-acriloil)-piperazin-1-carboxílico (56a)

Se añadieron a 0°C trietilamina (5,95 ml, 43,0 mmol) y HBTU (6,11 g, 16,1 mmol) a una disolución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10,7 mmol) y ácido (*E*)-3-ciclopropilacrilico (1,44 g, 12,9 mmol) en CH₃CN (100 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 16 h. Se evaporó el disolvente, y se llevó el residuo en CH₂Cl₂/HCl 1 N. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, ciclohexano / EtOAc: 4/1 a 1/2), para dar el compuesto del título como un sólido blanco. CL EM (ESI): 281,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,56 (d,1H), 6,21 (dd, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,87 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).

Etapa B (*E*)-3-Ciclopropil-1-piperazin-1-il-propenona (57a)

Una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-((*E*)-3-ciclopropil-acriloil)-piperazin-1-carboxílico (56a) (550 mg, 1,96 mmol) en HCl 4N en dioxano (10 ml) se agitó a TA durante 3h, se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título (como su mono-sal de clorhidrato) como un sólido blanco. CL EM (ESI): 181,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,43 (s a, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

Síntesis de éster terc-butílico del ácido [(*R*)-1-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil]-carbámico (57b, R⁶ = (*R*)-CH₂-CHNH(Boc)-4-F-Ph)



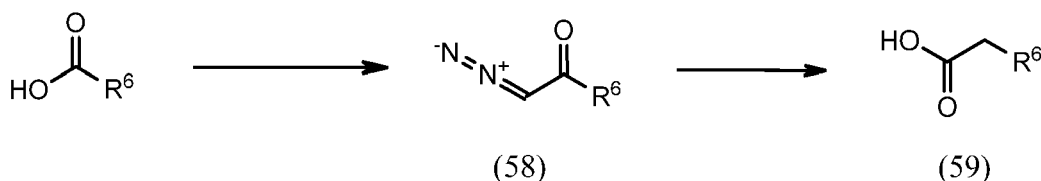
Etapa A éster bencílico del ácido 4-[(*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico (56b)

Se disolvieron piperazin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,454 mmol), ácido (*R*)-3-(terc-butoxicarbonilo amino)-3-(4-fluorofenil) propanoico (154 mg, 0,545 mmol) y DIPEA (0,16 ml, 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se agitó a TA durante 10min, después se añadió T3P (0,270 ml, 0,454 mmol, 50 % en peso en EtOAc) a la mezcla y se continuó la agitación durante 1 h a TA. Para el tratamiento final se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional CL EM (ESI): 486,3 [M+H]⁺

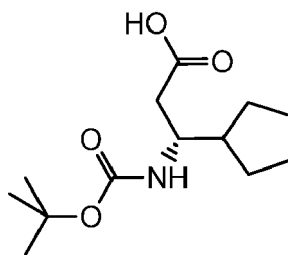
Etapa B éster terc-butílico del ácido [(*R*)-1-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil]-carbámico (57b)

Se suspendió éster bencílico del ácido 4-[(*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-carboxílico (56b) (245 mg, 0,505 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió Pd/C (53,7 mg, 0,050 mmol). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 4h a TA. Para el tratamiento final se añadió cloroformo y el filtrado se recogió mediante filtración. La concentración del filtrado y secado a alto vacío proporcionó el producto deseado (como su base libre) que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 352,3 [M+H]⁺

Esquema de reacción 11: síntesis de los beta aminoácidos derivados



Síntesis de ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclopentil-propionico (59a)



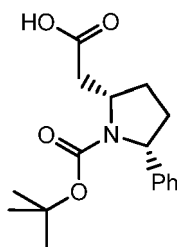
Etapa A éster terc-butílico del ácido ((*S*)-1-Ciclopentil-3-diazo-2-oxo-propil)-carbámico (58a)

- 5 Se añadió una disolución de etilcloroformato (128 mL, 1,336 mmol) en THF (1 mL) a una disolución de Boc-ciclopentil-Gly-OH (250 mg, 1,028 mmol) y trietilamina (186 mL, 1,336 mmol) en THF (8 mL) a 0°C. Se agitó a mezcla a 0°C durante 30 min para permitir la formación de la mezcla anhídrida correspondiente ($m/z = 338,0$) antes de añadirse una disolución de diazometano en dietileter recién preparada (se obtuvo la disolución de diazometano en dietileter mediante la adición de *N*-metil-*N*-nitrosourea (371 mg, 3,60 mmol) a KOH/dietileter 1/1 al 40% (10 mL) y agitación durante 15 min a 0°C seguido por separación de la fase orgánica). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se diluyó la mezcla de reacción con dietileter y se extinguió con una disolución al 10% de ácido cítrico. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera y se secó. La evaporación del disolvente produjo el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 290,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1 H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,03 (0 H, a. s.), 3,56 - 3,65 (1 H, m), 1,74 - 1,81 (1 H, m), 1,63 - 1,71 (1 H, m), 1,56 (3 H, a. s.), 1,43 - 1,50 (2 H, m), 1,39 (9 H, s), 1,22 - 1,32 (2 H, m).

Etapa B ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclopentil-propionico (59a)

- Se añadió benzoato de plata (40,3 mg, 0,176 mmol) a una disolución de éster terc-butílico del ácido ((*S*)-1-ciclopentil-3-diazo-2-oxo-propil)-carbámico 58a (235 mg, 0,879 mmol) en dioxano y agua y se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la disolución resultante se lavó con HCl 1N. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 280,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1 H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,28 (1 H, a. s.), 3,71 (1 H, a. s.), 2,21 - 2,40 (2 H, m), 1,50 - 1,64 (4 H, m), 1,42 - 1,50 (2 H, m), 1,37 (9 H, s), 1,22 - 1,33 (2 H, m), 1,10 - 1,21 (1 H, m).

Síntesis de éster terc-butílico del ácido (2*S*,5*R*)-2-carboximetil-5-fenil-pirrolidina-1-carboxílico (59b)



- Se añadió cloruro de oxalilo (0,05 mL, 0,57 mmol) a una disolución de ácido (2*S*,5*R*)-Boc-5-fenil-pirrolidina-2-carboxílico (160 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (0,08 mL, 0,57 mmol) en THF (5 mL) a 15°C. Se agitó la mezcla de reacción a -15°C durante 30 min antes eliminarse mediante filtración la sal de cloruro de trietilamonio precipitada y se lavó con acetónitrilo. Se añadió a -5°C TMS-diazometano (0,55 mL, 1,1 mmol, 2M en hexanos) a la disolución del anhídrido mezclado y se continuó la agitación durante 3h. Para el tratamiento final se diluyó la mezcla de reacción con dietileter y se extinguió con una disolución al 10% de ácido cítrico. Se separó la fase orgánica, se lavó con una

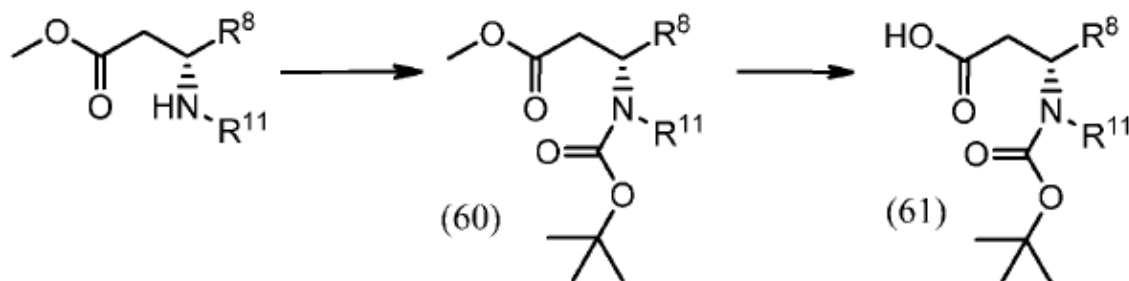
disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera y se secó. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (12 g sílice, 100% ciclohexano a acetato de etilo/ciclohexano 1:1 en 20 min, flujo: 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado. CL EM (ESI): 338,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

La transposición de la diazocetona en el ácido carboxílico correspondiente 59b se llevó a cabo tal como se describió para el 59a. CL EM (ESI): 328,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

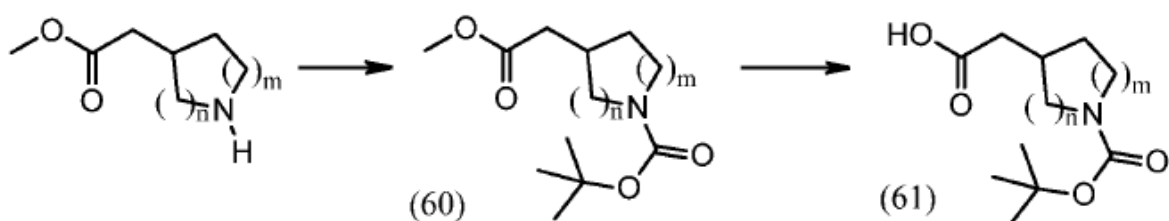
Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar (datos de ^1H -RMN en la tabla complementaria 3):

	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) m/z
59c		Éster tercbutilo del ácido 1-carboximetil-1,3-dihidroisindol-2-carboxílico Síntesis tal como se describió para 59a usando TMS-diazometano en lugar de diazometano	300,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
59d		ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-ciclohexilpropanoico Síntesis tal como se describió para 59a usando diazometano	272,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema de reacción 12:

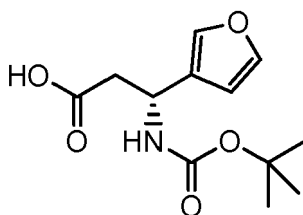


o



10

Síntesis de ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-furan-3-il-propionico (61a, $\text{R}^8 = 3\text{-furilo}$, $\text{R}^{11} = \text{H}$)



Etapa A éster metilo del ácido (*R*)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-3-furan-3-il-propionico (60a)

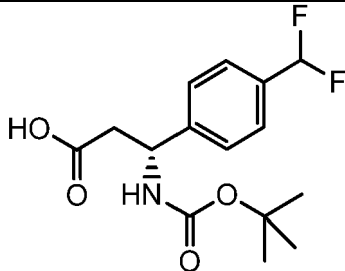
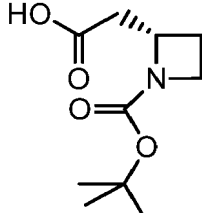
- 5 Se añadieron Et₃N (0,136 ml, 0,973 mmol) y Boc₂O (0,135 ml, 0,584 mmol) a una disolución de (3*R*)-3-amino-(3-furil)propanoato de metilo HCl (100 mg, 0,486 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C. Se continuó la agitación a 0°C durante 2 hr antes de que se diluyera la mezcla de reacción con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con HCl 1N y agua. Se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite incoloro. CL EM (ESI): 292,0 [M+Na]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,57 (s,1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)

Etapa B ácido (*R*)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-3-furan-3-il-propionico (61a)

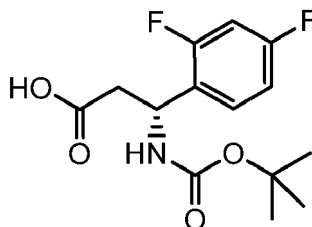
- 10 Se añadió LiOH·H₂O (37,4 mg, 0,891 mmol) a una disolución de éster metilo del ácido (*R*)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-3-furan-3-ilpropionico (60a) (120 mg, 0,446 mmol) en DME (3 ml) y agua (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se acidificó la fase acuosa hasta pH 1 usando HCl 1N y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se evaporó el disolvente. CL EM (ESI): 227,9 [M+Na]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,4 (s, 1H), 7,56 (s,1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)
- 15

Los siguientes compuestos se prepararon con método similar (datos de ¹H-RMN en la tabla complementaria 4):

	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) <i>m/z</i>
61b		éster <i>tert</i> -butílico del ácido (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-carboximetil-5-fenil-pirrolidina-1-carboxílico	307,9 [M+Na] ⁺
61c		ácido (<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino-3-(3,4-difluorofenil)-propionico	324,0 [M+Na] ⁺
61d		ácido ((<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-propionico	339,9 [M+Na] ⁺

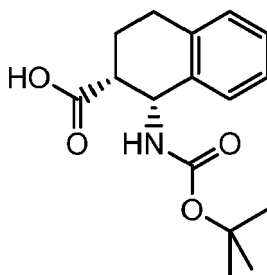
61e		ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-difluorometilfenil)-propionico	314,2 [M-H] ⁻
61f		éster terc-butílico del ácido (S)-2-carboximetil-azetidina-1-carboxílico	238,0 [M+Na] ⁺

Síntesis de ácido (R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-3-(2,4-difluoro-fenil)-propionico (61 g, R8 = 3,4-difluorofenilo, R8 = H)



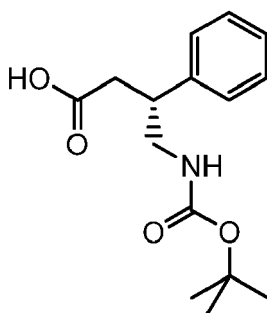
- 5 A una disolución agitada de ácido (R)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)propanoico (100 mg, 0,497 mmol) en *tert*-butanol (1 ml) se añadió Boc₂O (0,138 ml, 0,597 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Dado que no se produjo reacción se añadió NaOH 2M en H₂O (0,249 ml, 0,497 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 3h. Para el tratamiento final se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El compuesto se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 302,2 [M+H]⁺

- 10 Síntesis de ácido (1R,2R)-1-terc-butoxicarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico (61H)



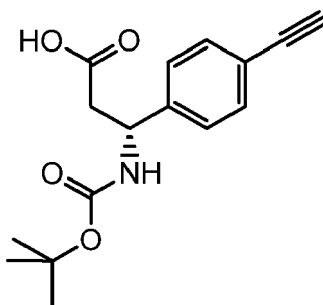
Se sintetizó este compuesto de manera análoga al 60a a partir de ácido (1R,2R)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-carboxílico. CL EM (ESI): 313,9 [M+Na]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,18 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

- 15 Síntesis de ácido (R)-4-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-butírico (61i)



Se disolvió ácido (R)-4-amino-3-fenilbutanoico (100 mg, 0,56 mmol) en DMF (3 ml). Se añadieron K_2CO_3 (231 mg, 1,674 mmol) y Boc_2O (0,143 ml, 0,614 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 hr. Se evaporó para el tratamiento final el disolvente, se llevó el residuo en H_2O y se lavó con dietileter. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 2 usando HCl 1N, y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 278,2 $[M-H]^-$

Síntesis de ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etinil-fenil)-propionico (64)



Etapa A éster metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-iodo-fenil)-propionico (62)

- Se añadió Boc_2O (0,274 ml, 1,180 mmol) a una disolución agitada de 3-amino-3-(4-iodofenil)propanoato de (R)-metilo (300 mg, 0,98 mmol) en 3 ml de *tert*-butanol, y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se añadió entonces NaOH 2M en H_2O (0,492 ml, 0,983 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 406,1 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,58 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,4 (a, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

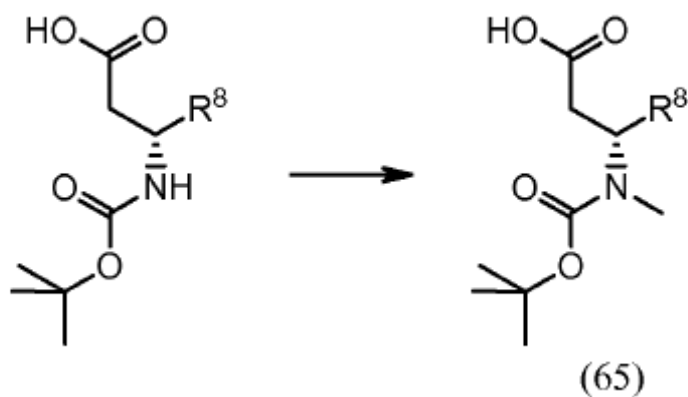
Etapa B éster metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-propionico (63)

- Se añadieron bajo Ar $PdCl_2(PPh_3)_2$ (35,6 mg, 0,051 mmol), yoduro de cobre (I) (9,66 mg, 0,051 mmol), Et_3N (0,562 ml, 4,05 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,287 ml, 2,028 mmol) a una disolución de éster metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino- 3-(4-iodo-fenil)-propionico (62) (411 mg, 1,014 mmol) en metanol (8,25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se añadió entonces K_2CO_3 (14,02 mg, 0,101 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 3h a TA. Se filtró la mezcla de reacción sobre Hyflo y se concentró. Se diluyó entonces la mezcla con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y el disolvente orgánico se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 376,3 $[M+H]^+$.

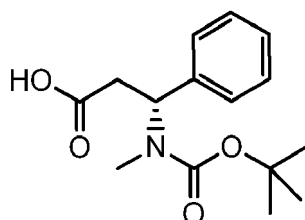
Etapa C ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etinil-fenil)-propionico (64)

- Se disolvió éster metilo del ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenil)-propionico (63) (380 mg, 1,012 mmol) en metanol (4,64 ml), se añadió entonces una disolución de $LiOH \cdot H_2O$ (48,5 mg, 2,024 mmol) en H_2O (4,64 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se eliminó el metanol a presión reducida antes de que se añadieran EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El producto se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 288,3 $[M-H]^-$.

Esquema de reacción 13:



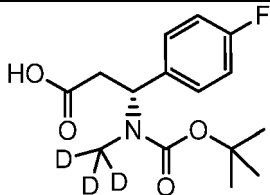
Síntesis de ácido (*R*)-3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propionico (65a, R⁸ = fenil)

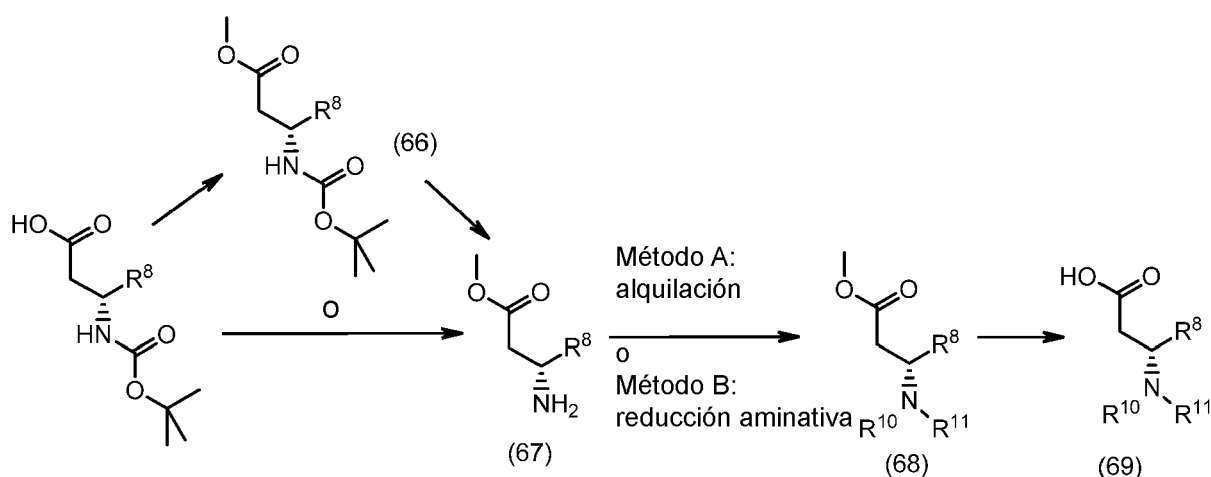


Se añadió a 0°C hidruro de sodio (90 mg, 3,77 mmol) a una disolución de Boc-Beta-Phe-OH (100 mg, 0,377 mmol) en THF (3 ml) bajo una atmósfera de Ar. Tras 30 minutos se añadió yoduro de metilo (0,141 ml, 2,262 mmol) y se continuó la agitación durante 20 h a TA. Se extinguió la mezcla de reacción con agua en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 1N y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-10% metanol en diclorometano). CL EM (ESI): 302,0 [M+Na]⁺; 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,34 - 7,40 (2 H, m), 7,25 - 7,33 (3 H, m), 5,39 - 5,72 (1 H, m), 2,94 - 3,06 (1 H, m), 2,83 (1 H, a. s), 2,58 (3 H, s), 1,41 (9 H, s).

Los siguientes compuestos se prepararon con un método similar (datos de ¹H-RMN en tabla complementaria 5):

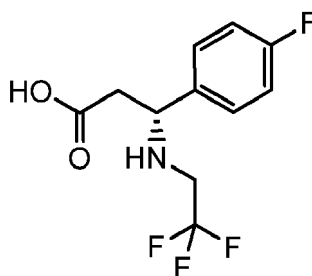
	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) <i>m/z</i>
65b		ácido (<i>R</i>)-3-(terc-butoxicarbonil(metil) amino)-3-(4-cianofenil) propanoico	327,0 [M+Na] ⁺
65c		ácido (<i>R</i>)-3-(terc-butoxicarbonil(metil) amino)-3-ciclohexilpropanoico	286,4 [M+H] ⁺
65d		ácido (<i>R</i>)-3-(terc-butoxicarbonil(<i>d</i> ³ -metil) amino)-3-fenilo propanoico	283,4 [M+H] ⁺

	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) m/z
65e		ácido (<i>R</i>)-3-(terc-butoxicarbonil(d^3 -metil) amino)-3-(4- fluorofenil) propanoico	301,0[M+H] ⁺

Esquema de reacción 14:

Ejemplos para el método A

5 Síntesis de ácido (*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionico (69a, R^8 = 4-fluorofenilo, R^{10} = H, R^{11} = trifluoro-etil)

Etapa A Éster metílico del ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico (66a)

10 Se añadió a 0°C TMS-diazometano (2,65 ml, 5,29 mmol) a una disolución de ácido (*R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)propanoico (1,0 g, 3,53 mmol) en THF/metanol (2:1, 10,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se continuó la agitación de la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, ciclohexano / EtOAc: 9/1 a 1/1). para dar el compuesto del título. CL EM (ESI): 298,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,49 (d, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,15 (dd, 2H), 4,91 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa B 3-amino-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (67a)

15 A una disolución de éster metilo del ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico (66a) (896 mg, 3,01 mmol) en dioxano (5ml) se añadió una disolución 4N de HCl en dioxano (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. La mezcla se congeló y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como sal de clorhidrato. CL EM (ESI): 198,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,65 (s a, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,28 (dd, 2H), 4,64 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H).

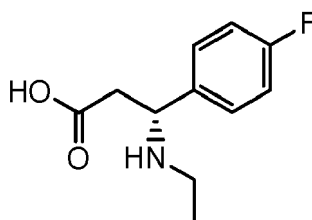
Etapa C Éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionico (68a)

Se añadió Na₂CO₃ (2,25 g, 21,2 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido (*R*)-3-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico (67a) (709 mg, 3,03 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo en DMF (40 ml) y se añadieron DIPEA (1,59 ml, 9,10 mmol) así como sulfonato de 2,2,2-trifluoroetil trifluorometano (0,48 ml, 3,34 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó entonces la disolución con dietileter y se extinguió con agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, ciclohexano / EtOAc: 9/1 to 4/1). CL EM (ESI): 280,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,40 (dd, 1H), 7,17 (dd, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H).

Etapa D ácido (*R*)-3-(4-Fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionico (69a)

Se añadió una disolución de LiOH.H₂O (147 mg, 3,51 mmol) en agua (2 ml) a una disolución de éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propionico (68a) (490 mg, 1,75 mmol) en THF (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el sólido resultante se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 266,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,35 (dd, 1H), 7,11 (dd, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,12 (m, 2H).

Síntesis de (*R*)-3-Etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico ácido (69b, R⁸ = 4-fluorofenilo, R¹⁰ = H, R¹¹ = etil)

Etapa A 3-amino-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (67a)

Se añadió a ácido (*R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)propanoico (1 g, 3,53 mmol) en metanol (18 ml) gota a gota clorotrimetilsilano (2,26 ml, 17,7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15h. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo resultante en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 198,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,41 (dd, 2H), 7,12 (t, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,58 (dd, 2H), 1,97 (a, 2H).

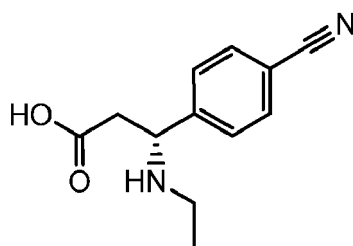
Etapa B 3-(4-fluoroofenil)-3-(etilamino) propanoato de (*R*)-metilo (68b)

Una disolución de 3-amino-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (67a) (100 mg, 0,51 mmol) en EtOAc (1,1 ml) se añadió a una mezcla de trifluorometanosulfonato de etilo (0,079 ml, 0,609 mmol) y NaHCO₃ en agua (3 ml) y EtOAc (1,1 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se añadió para el tratamiento final una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂/metanol 94/6 en 20min, flujo=30ml/min) para producir el compuesto del título. CL EM (ESI): 226,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,30-7,39 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 3,96 (t, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 1H), 0,94 (t, 3H).

Etapa C ácido (*R*)-3-etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico (69b)

Se sintetizó este compuesto de manera análoga al 69a, etapa D a partir de 3-(4-fluoroofenil)-3-(etilamino) propanoato de (*R*)-metilo (68b). CL EM (ESI): 212,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,74 (dd, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,89-3,72 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Síntesis de ácido (*R*)-3-(4-cianofenil)-3-(etilamino)propanoico (69c, R⁸ = 4-cianofenilo, R¹⁰ = H, R¹¹ = etilo)



Etapa A 3-amino-3-(4-cianofenil)propanoato de (R)-metilo (67c)

Se añadió a ácido (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-cianofenil)propanoico (2 g, 6,89 mmol) en metanol (20 ml) gota a gota clorotrimetilsilano (4,40 ml, 34,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se evaporó el disolvente. Se trató la goma resultante con éter y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título. CL EM (ESI): 205,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) (ppm): δ 8,79 (a, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 4,74 (s a, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H).

Etapa B 3-(4-cianofenil)-3-(etilamino)propanoato de (R)-metilo (68c)

Se añadió Na₂CO₃ (308 mg, 2,91 mmol) a una disolución de 3-amino-3-(4-cianofenil)propanoato de (R)-metilo (67c) (100 mg, 0,415 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y agua (3 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 30 min, se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. Se añadió una disolución de NaHCO₃ (175 mg, 2,077 mmol) en agua (800 uL) a TA a una mezcla del residuo resultante en EtOAc (800 uL) seguido por la adición gota a gota de una disolución de trifluorometanosulfonato de etilo (0,065 ml, 0,499 mmol) en EtOAc (600 uL). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc y una disolución saturada de NaHCO₃, se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (método P1). Se vertieron las fracciones puras en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se evaporó el disolvente. CL EM (ESI): 233 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm): 7,79 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 4,04 (t, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Etapa C ácido (R)-3-(4-cianofenil)-3-(etilamino)propanoico (69c)

Se sintetizó este compuesto de manera análoga al 69a, etapa D a partir de 3-(4-cianofenil)-3-(etilamino) propanoato de (R)-metilo (68c). CL EM (ESI): 219 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm): 7,74 (dd, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,89-3,72 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Los siguientes compuestos (R⁸ = 4-fluorofenilo, R¹⁰ = H) se prepararon de manera análoga al 69c:

	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) m/z
69d		ácido (R)-3-(2-fluoro-etilamino)-3-(4-fluorofenil)-propionico	244,1 [M+H] ⁺
69e		ácido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2-metoxietilamino)-propionico	256,2 [M+H] ⁺

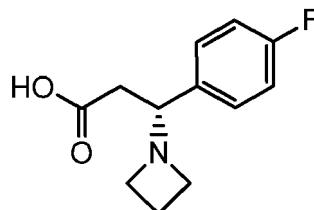
Se preparó trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo de la siguiente manera:

Se añadió a -78°C anhídrido trifluorometanosulfónico (0,22 ml, 1,3 mmol) gota a gota a una disolución de 2-fluoroetanol (75 mg, 1,17 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (1,4 ml). Se dejó templar la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante una hora adicional. Se extinguió la mezcla de reacción con agua, se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. El secado de la fase orgánica y la concentración proporcionó el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm): 4,75 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,54 (m, 1H).

Se preparó trifluorometanosulfonato de 2-metoxietilo de manera análoga a trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo a

partir de 2-metoxietanol y anhídrido trifluorometanosulfónico. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,43 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H).

Síntesis de ácido (*R*)-3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico (69f, $\text{R}^8 = 4\text{-fluorofenilo}$, $\text{R}^{10} - \text{R}^{11} = (\text{CH}_2)_3$)



5 Etapa A 3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (68f)

Se añadieron trietilamina (1,4 ml, 10,1 mmol) y 1,3-dibromopropano (362 mL, 3,55 mmol) a una disolución de 3-amino-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (67a) (200 mg, 1,014 mmol) en DMF (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 65°C durante 15h. Tras enfriarse hasta TA y extinguirse con agua, se extrajo la mezcla con dietileter. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (método P3). Se vertieron las fracciones puras en disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajeron con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. CL EM (ESI): 238,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B ácido (*R*)-3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico (69f)

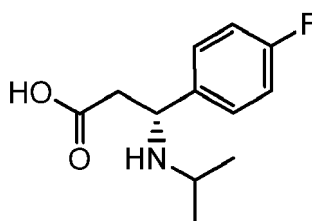
Se obtuvo el compuesto del título mediante saponificación de 3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (68f) tal como se describió para el 69a, etapa D, y se usó en la etapa siguiente sin purificación. CL EM (ESI): 224,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,30 (dd, 2H), 7,02 (dd, 2H), 3,56 3,60 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 4H), 2,19 (dd, 1H), 1,75-1,85 (m, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos ($\text{R}^8 = 4\text{-fluorofenil}$) de manera análoga al 69f:

	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) m/z
69g		ácido (<i>R</i>)-3-(4-fluoro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propionico	252,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
69h		ácido (<i>R</i>)-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidin-1-il-propionico	266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Ejemplos para el método B

Síntesis de ácido (*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propionico (69i, $\text{R}^8 = 4\text{-fluorofenilo}$, $\text{R}^{10} = \text{H}$, $\text{R}^{11} = \text{isopropil}$)

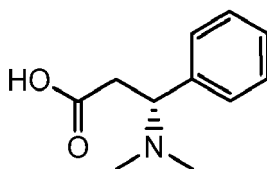


Etapa A Éster metílico del ácido ((*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propionico (68i)

Se añadieron a una disolución de clorhidrato del éster metílico del ácido (*R*)-3-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico (67a) (100 mg, 0,428 mmol) en DCE (3 ml) trietilamina (0,06 ml, 0,128 mmol), acetona (0,035 ml, 0,471 mmol), AcOH (0,024 ml, 0,428 mmol) y tamices moleculares (100 mg). Tras 1 h de agitación, se añadió cianoborohidruro sódico (47 mg, 0,749 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se extinguió entonces la mezcla con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se filtró. Se lavó el filtrado sólido con CH₂Cl₂, y se extrajeron los filtrados combinados con CH₂Cl₂. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃, se secaron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo primero mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, ciclohexano / EtOAc: 2/1 a 1/2), después mediante HPLC preparativa (método P2). CL EM (ESI): 240,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,39 (dd, 1H), 7,13 (dd, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (s a, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Etapa B ácido (*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propionico (69i)

Se obtuvo el compuesto del título mediante saponificación de éster metílico del ácido ((*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propionico (68i) (118 mg, 0,493 mmol) tal como se describió para el 69a, etapa D, y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 226,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,34 (dd, 1H), 7,05 (dd, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 0,93 (d, 3H), 0,84 (d, 3H).

Síntesis de (*R*)-3-Dimetilamino-3-fenil-propionico (69j, R8 = fenilo, R10 = R11 = metil)Etapa A éster metílico del ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionico (66j)

Se sintetizó este compuesto de manera análoga al 66a a partir de ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionico. CL EM (ESI): 280,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,48 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa B éster metílico del ácido (*R*)-3-amino-3-fenil-propionico (67j)

Se sintetizó este compuesto de manera análoga al 67a a partir de éster metílico del ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionico (66j). CL EM (ESI): 180,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 8,21 (s a, 2H), 7,45 (m, 5H), 4,62 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,04 (m, 2H).

Etapa C éster metílico del ácido (*R*)-3-dimetilamino-3-fenil-propionico (68j)

Se añadió formaldehído (101 mg, 3,35 mmol) gota a gota a una disolución de éster metílico del ácido (*R*)-3-amino-3-fenil-propionico (67j) (300 mg, 1,674 mmol) y trietilamina (0,233 ml, 1,674 mmol) en CH₃CN (2 ml). Se añadió AcOH (0,01 ml, 0,167 mmol) y se agitó la disolución resultante a TA durante 30 min. Se añadió cianoborohidruro sódico (184 mg, 2,93 mmol) durante 15 min a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a TA durante 30 min antes de que se extrajera con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 208,1 [M+H]⁺.

Etapa D (*R*)-3-Dimetilamino-3-fenil-propionico (69j)

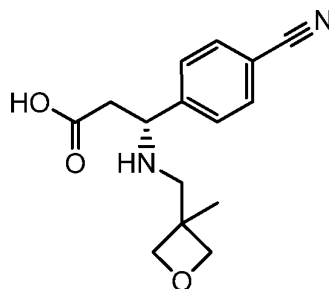
Se obtuvo el compuesto del título mediante saponificación de éster metílico del ácido (*R*)-3-dimetilamino-3-fenil-propionico (68j) (118 mg, 0,493 mmol) tal como se describe para 69a, etapa D. CL EM (ESI): 194,1 [M+H]⁺.

Se prepararon los siguientes compuestos de manera análoga a 69i y 69j (datos de ¹H-RMN para algunos compuestos en la tabla complementaria 6):

	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) m/z
--	------------	----------------	--------------

	Estructura	Nombre químico	EM (ESI) m/z
69k		ácido (R)-3-(1,3-difluoropropan-2-ilamino)-3-(4-fluorofenil)propanoico	262,2 [M+H] ⁺
69l		ácido (R)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(isopropilamino)propanoico	251,1 [M+H] ⁺
69m		ácido (R)-3-(5-clorotiofen-2-il)-3-(propilamino)propanoico	248,1 [M+H] ⁺
69n		ácido (R)-3-(ciclopropilmetilamino)-3-(tiofen-3-il)propanoico	226,1 [M+H] ⁺
69°		ácido (R)-3-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxipropilamino)propanoico	256,2 [M+H] ⁺
69p		ácido (R)-3-(4-cianofenil)-3-(isopropilamino)propanoico	233,2 [M+H] ⁺
69q		ácido (R)-3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-3-isopropilamino-propionico	241,2 [M+H] ⁺
69r		ácido (R)-3-Dimetilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico	212,1 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido (R)-3-(4-ciano-fenil)-3-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-propionico (69s, R⁸ = 4-cianofenilo, R¹⁰ = H, R¹¹ = 3-metil-oxetan-3-ilmetilo)



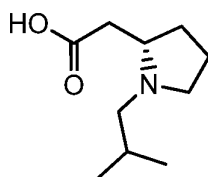
Etapa A: Éster metílico del ácido (R)-3-(4-ciano-fenil)-3-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-propionico (68s)

A TA, se añadieron AcOH (4,71 μ l, 0,082 mmol) y 3-metiloxetan-3-carbaldehído (82 mg, 0,823 mmol) a una disolución de 67c (168 mg, 0,823 mmol) en CH₃CN (8,3 ml). Tras agitación durante 5 min se añadió cianoborohidruro sódico (103 mg, 1,645 mmol) y se continuó con la agitación a TA durante 3 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ y una disolución saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas (separador de fases) y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (método P3) para producir éster metílico del ácido (R)-3-(4-ciano-fenil)-3-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-propionico. CL EM (ESI): 289,2 [M+H]⁺

Etapa B: Ácido (R)-3-(4-ciano-fenil)-3-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-propionico (69s)

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico del ácido (R)-3-(4-ciano-fenil)-3-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-propionico (68s) mediante saponificación del éster metílico tal como se describe para 69a, etapa D. CL EM (ESI): 273,3 [M-H]⁻

Síntesis de ácido (S)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)acético (72)



Etapa A: (S)-2-(pirrolidin-2-il)acetato de metilo (70)

Se añadió TMS-Cl (630 μ l, 4,93 mmol) a una disolución de Boc-L-beta-homoprolina (226 mg, 0,986 mmol) en metanol (9857 μ l) a TA. La agitación se continuó durante 15 h. Para el tratamiento final, se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica y se evaporó el disolvente para proporcionar los compuestos del título como su base libre. CL EM (ESI): 144,1 [M+H]⁺;

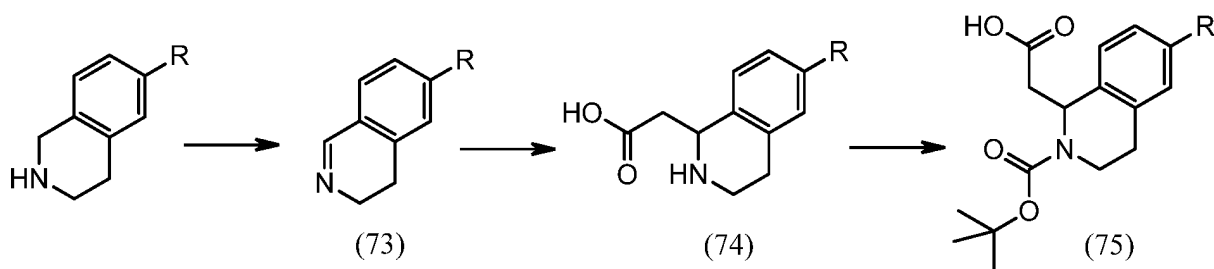
Etapa B: (S)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)acetato de metilo (71)

A TA, se añadieron trietilamina (0,068 ml, 0,490 mmol) seguido por AcOH (2,80 μ l, 0,049 mmol), isobutiraldehído (0,064 ml, 0,588 mmol) y tamices moleculares a una disolución de (S)-2-(pirrolidin-2-il)acetato de metilo (70) (88 mg, 0,490 mmol) en DCE (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h antes de añadir cianoborohidruro sódico (61,6 mg, 0,980 mmol). Se continuó la agitación a TA durante 2 h. Para el tratamiento final, se concentró la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ y una disolución saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL EM (ESI): 200,2 [M+H]⁺;

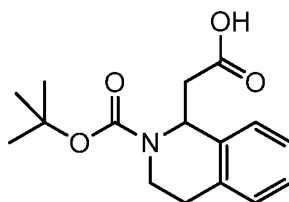
Etapa C: (S)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)acetato de metilo (72)

Se añadió LiOH.H₂O (16,4 mg, 0,391 mmol) a una disolución de (S)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)acetato de metilo (71, 78 mg, 0,391 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h antes de que se evaporase el disolvente para producir el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 186,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,97 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 21H), 2,12-1,84 (m, 4H), 1,63 (m, 3H), 0,86 (d, 3H), 0,84 (d, 3H).

Esquema de reacción 15:

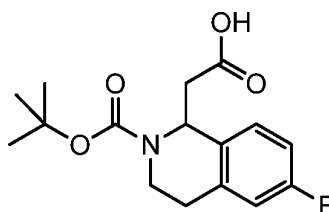


Síntesis del éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (75a, R=H)



Este compuesto se sintetizó de manera análoga a 60a a partir de ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acético. CL EM (ESI): 313,9 [M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ ppm 7,08 - 7,28 (4 H, m), 5,36 - 5,51 (1 H, m), 3,73 - 4,06 (1 H, m), 2,78 (2 H, s a.), 2,58 - 2,72 (2 H, m), 1,42 (9 H, s).

Síntesis del éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (75b, R=F)



Etapa A: 6-Fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina (73b)

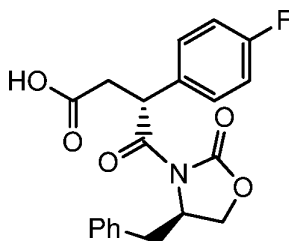
Se añadió *N*-bromosuccinimida (300 mg, 1,688 mmol) a una disolución de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,202 ml, 1,535 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) con enfriamiento en baño de hielo a lo largo de 20 min. Tras agitación durante 40 min, se añadió disolución acuosa de NaOH al 30% (2 ml) a la disolución de reacción, se lavó la fase orgánica con agua y luego se extrajo con HCl acuoso 2 N (10 ml). Se lavó la fase acuosa con CH₂Cl₂, se basificó con amoníaco acuoso, y luego se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio y luego se evaporó para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 242,2 [M-H]⁻ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm): 8,33 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,72 (s, 2H)

Etapa B: Ácido (6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acético (74b)

Se agitó una mezcla de 6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolina (220 mg, 1,475 mmol) (73b) y ácido malónico (153 mg, 1,475 mmol) a TA durante 30 min y luego a 120°C durante otros 30 min. Tras enfriarse hasta TA, se lavó el residuo sólido con pequeñas porciones de 2-propanol para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 209,9 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ ppm 7,24 - 7,33 (1 H, m), 6,97 - 7,11 (2 H, m), 4,30 - 4,42 (1 H, m), 3,06 - 3,20 (2 H, m), 2,83 (2 H, t), 2,53 - 2,58 (2 H, m).

Etapa C: Éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (75b)

Este compuesto se sintetizó de manera análoga a 60a a partir de ácido 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acético (74b) y se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 331,9 [M+Na]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm): 12,28 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H) Síntesis de ácido (*R*)-4-((*R*)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (78)



Etapa A: (*R*)-4-bencil-3-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-oxazolidin-2-ona (76)

A -78°C, se añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexano) (2,92 ml, 7,29 mmol) a una disolución de (*R*)-(-)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (1,293 g, 7,29 mmol) en THF (10 ml), y se continuó con la agitación a -78°C durante 30 min.

Entonces se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorofenilacetilo (1 ml, 7,29 mmol) en THF (2 ml), y se agitó la mezcla a -78°C durante otras 1,5 h. Se trató la mezcla de reacción con una disolución acuosa concentrada de NH₄Cl y se dejó que se calentara hasta TA antes de extraerse con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto mediante cromatografía (sílice, flujo=30 ml/min, 100% de ciclohexano hasta ciclohexano/EtOAc: 7/3). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,23 - 7,39 (7 H, m), 7,16 (2 H, t), 5,32 (1 H, dd), 4,64 - 4,72 (1 H, m), 4,24 (1 H, t), 4,14 (1 H, dd), 3,11 (1 H, dd), 2,95 - 3,00 (2 H, m), 2,67 (1 H, dd).

Etapla B: Éster terc-butílico del ácido (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (77)

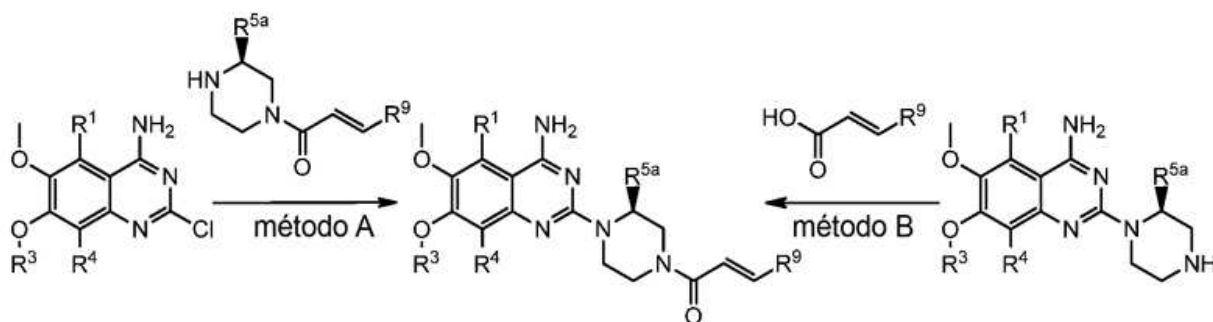
A -78°C, se añadió lentamente NaHMDS (2 M en THF) (2,394 ml, 4,79 mmol) a una disolución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (76) (1,5 g, 4,79 mmol) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Entonces se añadió gota a gota 2-bromoacetato de terc-butilo (0,707 ml, 4,79 mmol), y se continuó con la agitación a -78°C durante 1 h. Se trató la mezcla de reacción con una disolución acuosa concentrada de NH₄Cl, se dejó que se calentara hasta TA y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía (sílice, ciclohexano/EtOAc/de 1/0 a 7/3). CL EM (ESI): 450,0 [M+Na]⁺; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,11 - 7,37 (m, 9H), 5,34 (dd, 1H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 4,17 - 4,23 (m, 1H), 4,09 - 4,30 (m, 2H), 3,00 - 3,12 (m, 2H), 2,87 - 2,98 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapla C: Ácido (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (78)

Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (77) (744 mg, 1,740 mmol) en TFA/CH₂Cl₂ 1/1 (10 ml) a TA durante 1 h. Se evaporaron los disolventes y se secó el residuo a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,23 - 7,39 (7 H, m), 7,16 (2 H, t), 5,32 (1 H, dd), 4,68 (1 H, s a), 4,24 (1 H, t), 4,14 (1 H, dd), 3,11 (1 H, dd), 2,95 - 3,02 (2 H, m), 2,67 (1 H, dd).

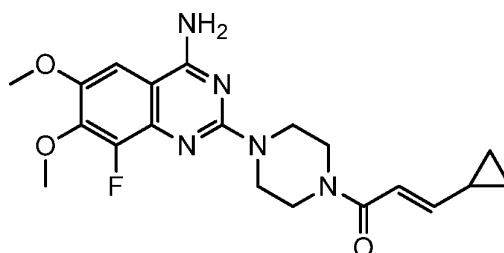
Síntesis de los ejemplos

Esquema de reacción 16:



Ejemplo 1 (método A)

Síntesis de clorhidrato de (E)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona (R¹ = H, R³ = metilo, R⁴ = F, R^{5a} = H, R⁹ = ciclopropilo)

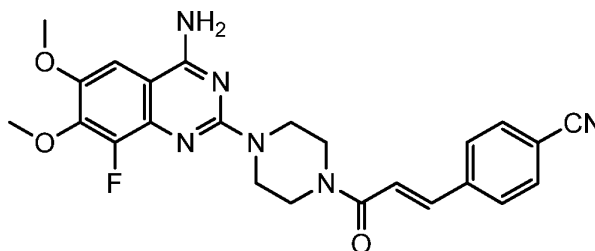


Se añadieron clorhidrato de (E)-3-ciclopropil-1-piperazin-1-il-propenona (57a) (46 mg, 0,213 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,213 mmol) a una disolución de 2-cloro-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina (9) (50 mg, 0,194 mmol) en alcohol isopentílico (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 135°C durante 2 h. Entonces se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (método P4). Se disolvió el sólido purificado en una

disolución de HCl 1,25 N en metanol. Tras 15 min, se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en agua, se congeló y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como sal de monoclóhidrato. CL EM (ESI): 402,4 $[M+H]^+$, $t_R = 0,58$ min (método A1); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,04 (s a, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 8 H), 1,65 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

5 Ejemplo 2 (método B)

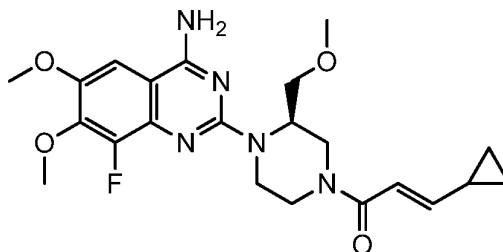
Síntesis de 4-[(*E*)-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil]-benzonitrilo ($R^1 = H$, $R^3 =$ metilo, $R^4 = F$, $R^{5a} = H$, $R^9 = 4$ -cianofenilo)



Se disolvieron 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) (80 mg, 0,260 mmol), ácido (*E*)-3-(4-cianofenil)acrílico (45,1 mg, 0,260 mmol), HOBT (51,8 mg, 0,338 mmol), EDC (74,9 mg, 0,390 mmol) y NEt_3 (0,090 ml, 0,649 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agitaron durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50-100% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título como sal de TFA. CL EM (ESI): 463,2 $[M+H]^+$, $t_R = 0,79$ min (método A2); 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,94 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 8H).

Ejemplo 3 (método B)

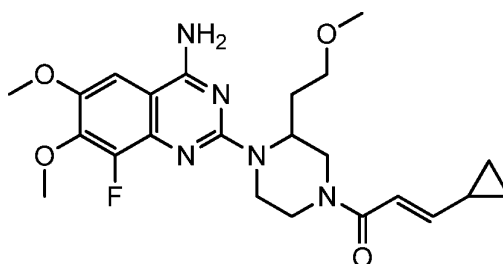
Síntesis de ((*E*)-1-[(*R*)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metoximetil-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona ($R^1 = H$, $R^3 =$ metilo, $R^4 = F$, $R^{5a} =$ metoximetilo, $R^9 =$ ciclopropilo)



Se agitó una disolución de ácido (*E*)-3-ciclopropilacrílico (19,15 mg, 0,171 mmol) y HATU (81 mg, 0,213 mmol) en CH_3CN (2 ml) a TA durante 10 min antes de añadir 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-[(*R*)-2-metoximetil-piperazin-1-il]-quinazolin-4-ilamina (21j) (50 mg, 0,142 mmol) y DIPEA (0,050 ml, 0,285 mmol). Se continuó la agitación a TA durante 12 h. Para el tratamiento final, se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (método P8). Se diluyeron las fracciones que contenían del producto deseado con CH_2Cl_2 y se lavaron con una disolución saturada de $NaHCO_3$. El secado de la fase orgánica y la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título como su base libre. CL EM (ESI): 446,3 $[M+H]^+$, $t_R = 0,75$ min (método A1); 1H -RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ (ppm): 7,26 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 6H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Ejemplo 4 (método B)

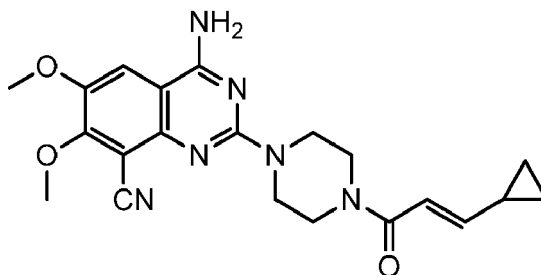
Síntesis de (*E*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona ($R^1 = H$, $R^3 =$ metilo, $R^4 = F$, $R^{5a} = 2$ -metoxietilo, $R^9 =$ ciclopropilo)



A una disolución de ácido (*E*)-3-ciclopropilacrílico y HBTU en CH₃CN se añadieron 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-quinazolin-4-ilamina (21k) y Et₃N. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Para el tratamiento final, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa (método P2). Se trató el producto puro con HCl 1,25 M en metanol, se evaporó el disolvente, se resuspendió el residuo en agua, se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título como su sal de clorhidrato. CL EM (ESI): 460,4 [M+H]⁺, t_R = 0,75 min (método A1); ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,59 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,68-3,44 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Ejemplo 5 (método B)

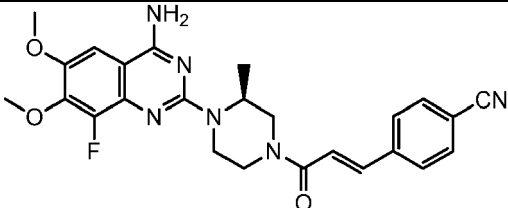
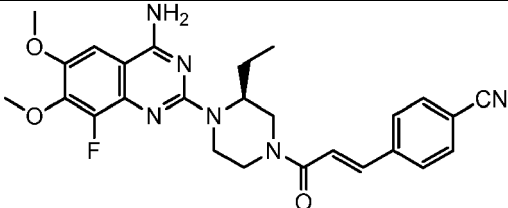
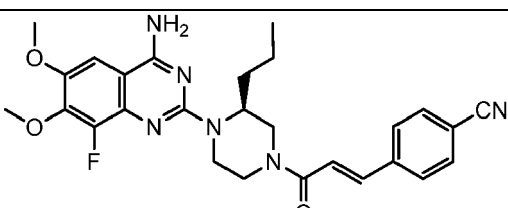
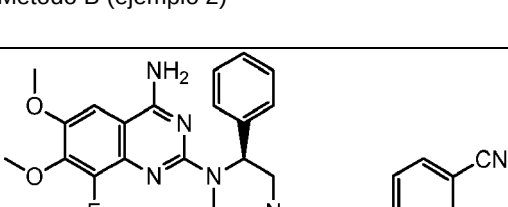
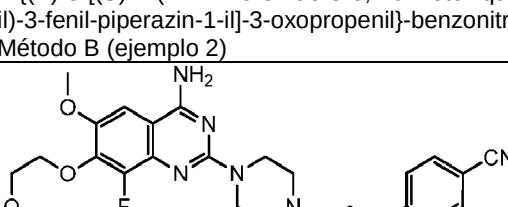
Síntesis de 4-amino-2-[4-((*E*)-3-ciclopropil-acrilóil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolin-8-carbonitrilo (R¹ = H, R³ = metilo, R⁴ = CN, R^{5a} = H, R⁹ = ciclopropilo)

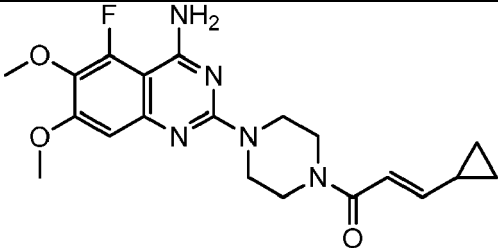
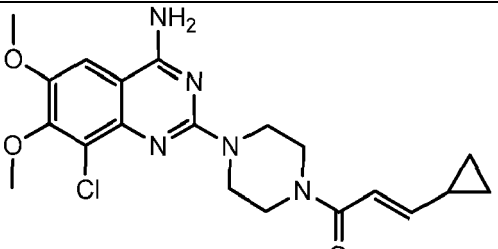
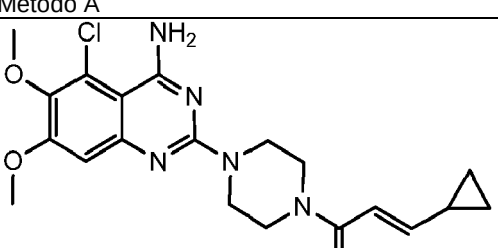
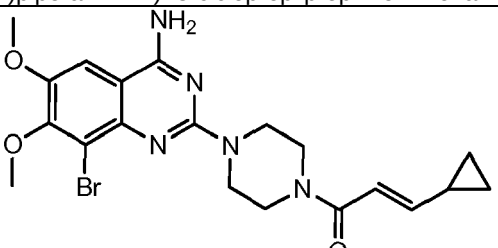
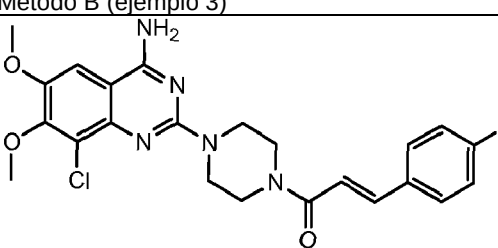


Se añadió T3P (50% en peso en EtOAc) (0,075 ml, 0,127 mmol) a una disolución de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-8-carbonitrilo (32) (200 mg, 0,127 mmol), ácido (*E*)-3-ciclopropilacrílico (17,12 mg, 0,153 mmol) y DIPEA (0,067 ml, 0,382 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a TA y se continuó la agitación durante 2 h. Entonces, se eliminó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo a purificación mediante HPLC preparativa (método P10) para proporcionar el compuesto del título como su base libre. CL EM (ESI): 409,5 [M+H]⁺, t_R = 0,86 min (Método A1); ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ (ppm): 7,74 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

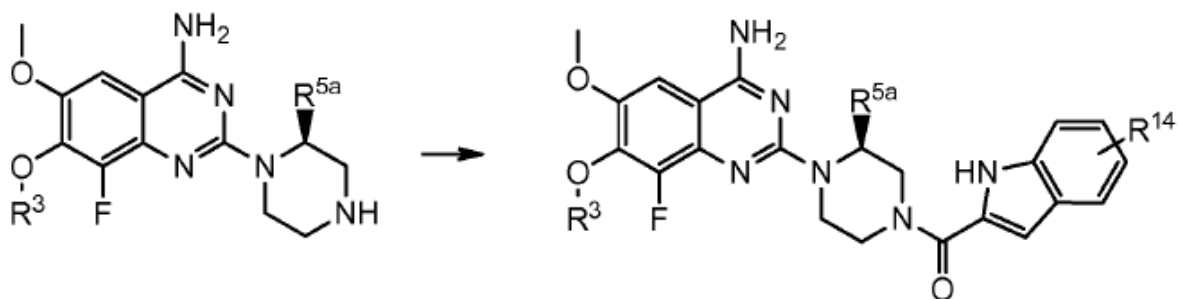
Los siguientes compuestos se prepararon con método similares

Ej.	Estructura / nombre químico. Método de síntesis	EM (ESI) [M+H] ⁺ t _R (método)	m/z [min]	¹ H RMN
6	(<i>E</i>)-1-[(<i>S</i>)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-ciclobutil-propenona Método B (ejemplo 2)	430,5 0,85 (A2)		(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 7,95 (a, 1H), 7,3-7,4 (a, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 3,9-4,45 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,85-3,2 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,03 (m, 3H) (rotámeros)

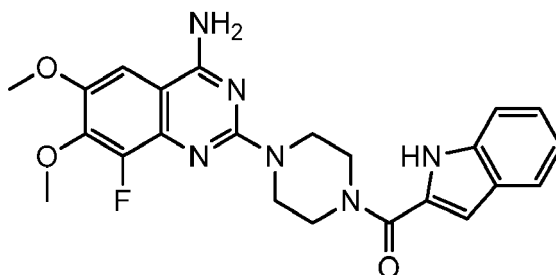
Ej.	Estructura / nombre químico. Método de síntesis	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R (método) [min]	¹ H RMN
7	 4-((E)-3-((S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il)-3-oxopropenil)-benzonitrilo Método B (ejemplo 2)	477,4 0,86 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (a, 3H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,75-3,45 (m, 3H), 1,06 (m, 3H) (rotámeros)
8	 4-((E)-3-((S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il)-3-oxopropenil)-benzonitrilo Método B (ejemplo 2)	491,5 0,88 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,96 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (a, 3H), 4,87 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,75-3,35 (m, 3H), 1,4-1,55 (m, 2H), 0,8-0,9 (m, 3H) (rotámeros)
9	 4-((E)-3-((S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il)-3-oxopropenil)-benzonitrilo Método B (ejemplo 2)	505,4 0,94 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,37 (a, 3H), 4,99 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,75-3,4 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,8-0,9 (m, 3H) (rotámeros)
10	 4-((E)-3-((S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il)-3-oxopropenil)-benzonitrilo Método B (ejemplo 2)	539,4 0,99 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,85-7,95 (m, 4H), 7,10-7,55 (m, 10H), 6,21/6,10 (2s, 1H, rotámeros), 5,10/4,95 (2m, 1H, rotámeros), 4,75 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,05-3,40 (m, 3H)
11	 4-((E)-3-((S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il)-3-oxo-propenil)-benzonitrilo Método B (ejemplo 2)	507,2 0,80 (A2)	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,98 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,45 (a, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (m, 4H), 3,35 (s, 3H)

Ej.	Estructura / nombre químico. Método de síntesis	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R (método) [min]	¹ H RMN
12	 (E)-1-(4-(4-Amino-5-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-il)-3-ciclopropilpropenona Método A	402,3 0,55 (A1)	(400 MHz, metanol-d ⁴) δ (ppm): 6,76 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
13	 (E)-1-(4-(4-Amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona Método A	418,3 0,66 (A1)	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,69 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 4H), 3,6-3,75 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,61 (m, 2H)
14	 (E)-1-(4-(4-Amino-5-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona	418,4 0,60 (A1)	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 9,20 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,65-3,8 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,62 (m, 2H)
15	 (E)-1-(4-(4-Amino-8-bromo-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona Método B (ejemplo 3)	462,2 0,88 (A1)	(400 MHz, metanol-d ⁴) δ (ppm): 7,47 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 4H), 3,7-3,8 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,65 (m, 2H)
16	 (E)-1-(4-(4-Amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona Método B (ejemplo 2)	472,4 0,95 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,83 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (a, 2H), 7,23-7,30 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,85 (m, 6H), 3,65 (m, 2H)

Esquema de reacción 17:

**Ejemplo 17**

Síntesis de [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(1H-indol-2-il)-metanona (R^3 = metilo, R^{5a} = 2-metoxietilo, R^{14} = H)

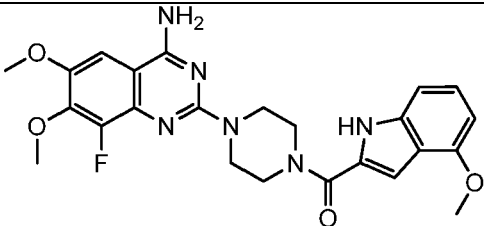
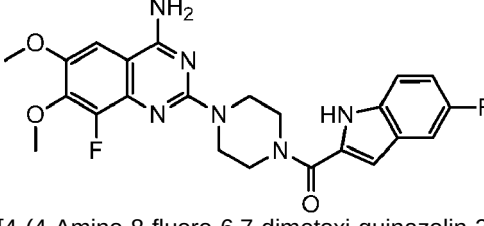
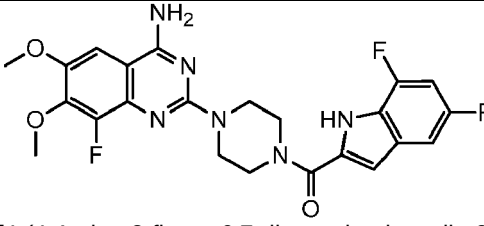
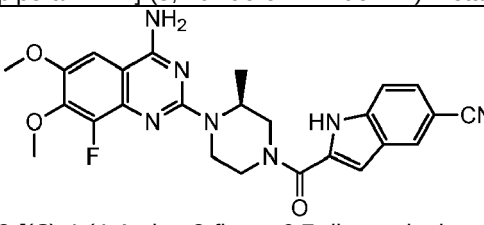
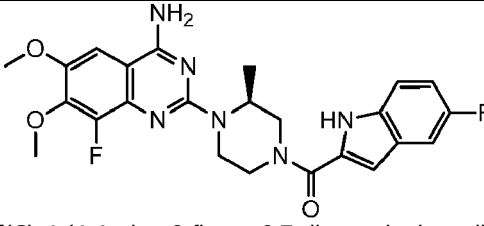
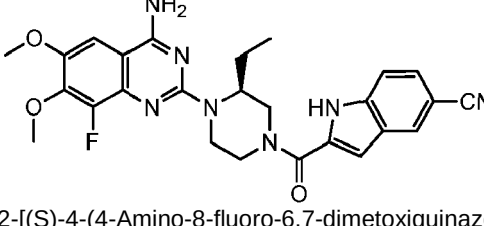


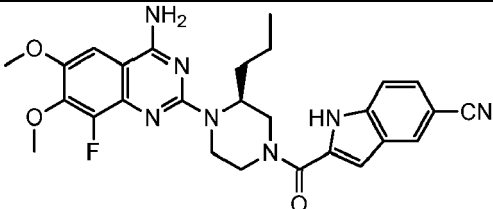
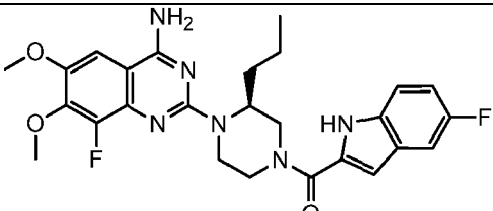
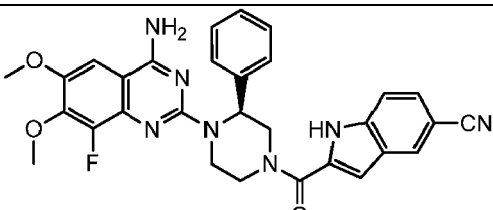
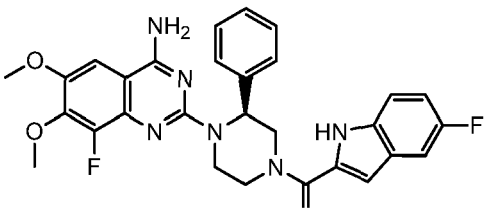
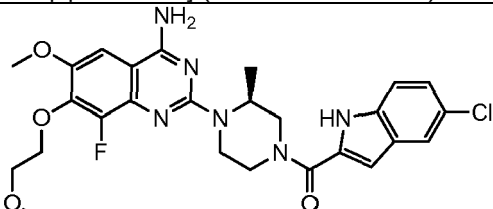
5

Este compuesto (como su base libre) se sintetizó de manera análoga al ejemplo 2 (método B) a partir de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) y ácido 1H-indol-2-carboxílico (42,0 mg, 0,260 mmol). CL EM (ESI): 451,3 $[M+H]^+$, t_R = 0,82 min (Método A2); 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,59 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (a, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

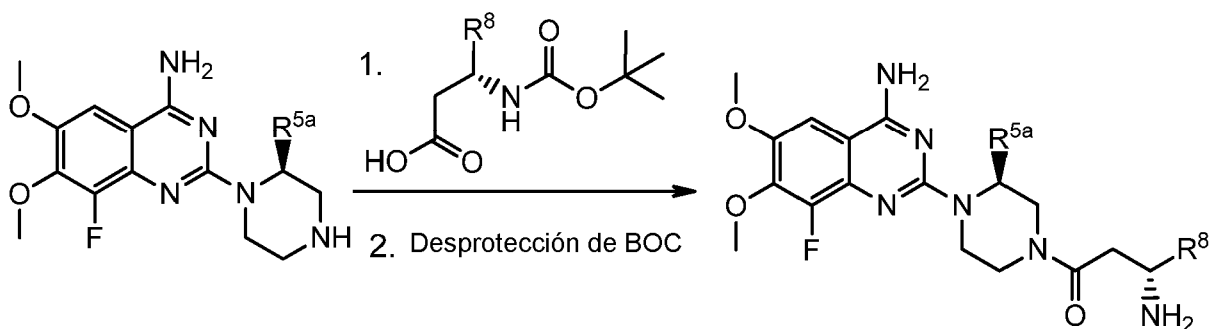
10 Se prepararon los siguientes compuestos con un método similar

Ej.	Estructura / nombre químico	EM (ESI) m/z $[M+H]^+$ t_R [min] (método)	1H RMN
18	 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol- 5-carbonitrilo	476,3 0,77 (A2)	(600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,15 (a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,9 (m, 10H)
19	 [4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona	467,3 0,64 (A2)	(600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,27 (a, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,43 (a, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75-3,9 (m, 8H)

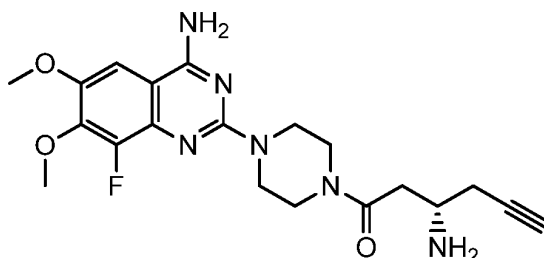
Ej.	Estructura / nombre químico	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R (método) [min]	¹ H RMN
20	 4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona	481,3 0,80 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 11,59 (a, 1H), 7,43 (a, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 8H)
21	 4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	469,3 0,83 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 11,17 (s, 1H), 7,47 (a, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 8H)
22	 4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5,7-difluoro-1H-indol-2-il)-metanona	487,3 0,86 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,21 (s, 1H), 7,44 (a, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,08 (dt, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (m, 8H).
23	 2-[(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo	490,3 0,81 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (a, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (a, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (m, 3H), 1,13 (d, 3H)
24	 [(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	483,3 0,88 (A2)	600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 11,74 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (a, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,05 (dt, 1H), 6,85 (a, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,2 (m, 3H), 1,13 (d, 3H)
25	 2-[(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo	504,3 0,86 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 11,70 (a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (a, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 1,62

Ej.	Estructura / nombre químico	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t _R (método) [min]	¹ H RMN
			(m, 2H), 0,84 (t, 3H)
26	 2-[(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxyquinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo	518,3 0,92 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,3-7,5 (a, 2H), 7,00 (a, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 0,86 (m, 3H)
27	 [(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxyquinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	511,3 1,00 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,74 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,4 (a, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,83 (a, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,14 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,85 (m, 3H)
28	 2-[(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxyquinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo	552,3 0,98 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12,15 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 7H), 6,92 (a, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,5-5,2 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
29	 [(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxyquinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	545,3 1,05 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,67 (a, 1H), 7,45 (a, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,76 (a, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,3-3,7 (m, 3H)
30	 {(S)-4-[4-Amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il}-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona	543,2 0,97 (A2)	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,8 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (a, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,86 (a, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,1-3,4 (m, 3H), 1,15 (m, 3H)

Esquema de reacción 18:

**Ejemplo 31**

Síntesis de (S)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-hex-5-in-1-ona ($R^{5a} = H$, $R^8 = \text{propargilo}$)



Etapa A. Éter terc-butilico del ácido ((S)-1-{2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-but-3-inil)-carbámico

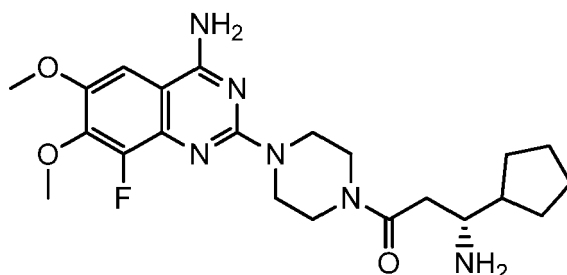
Se disolvieron 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) (80 mg, 0,260 mmol), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)hex-5-inoico (59,2 mg, 0,260 mmol), HOBT (51,8 mg, 0,338 mmol), Et_3N (0,090 ml, 0,651 mmol) y EDC (74,9 mg, 0,390 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Entonces la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 50-100% de EtOAc en ciclohexano). CL EM (ESI): 517,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0,80$ min (Método A2); ^1H -RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,41 (a, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,78 (d a, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,4 - 3,8 (m, 8H), 2,83 (s, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa B: (S)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-hex-5-in-1-ona

Se añadió HCl 4 N en dioxano (0,823 ml, 3,29 mmol) a una disolución de éster terc-butilico del ácido ((S)-1-{2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-but-3-inil)-carbámico (85 mg, 0,165 mmol) en dioxano (0,3 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA. Entonces se recogió el producto mediante filtración, se lavó con éter y se secó a alto vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía CFS para proporcionar el compuesto del título como su sal de clorhidrato. CL EM (ESI): 417,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0,47$ min (Método A2); ^1H -RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,94 (a, 2H), 8,28 (a, 2H), 7,81 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,1 - 3,8 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 2,67 (m, 2H).

Ejemplo 32

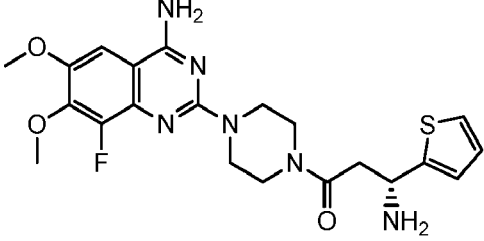
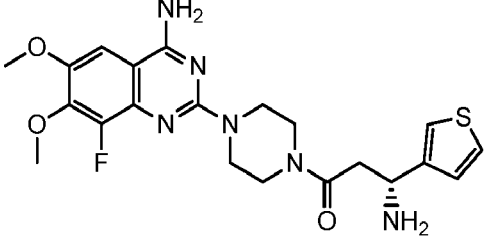
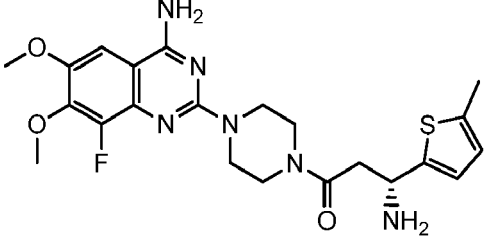
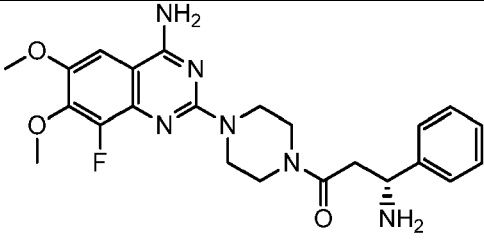
Síntesis de (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopentilpropan-1-ona ($R^1 = H$, $R^2 = \text{ciclopentil}$)

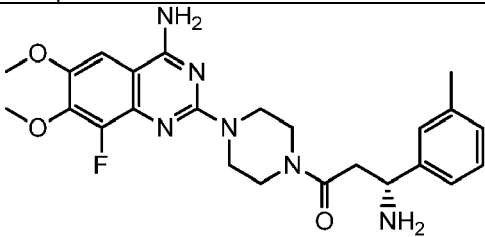
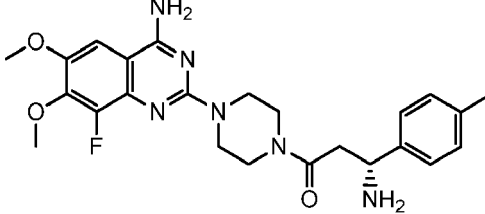
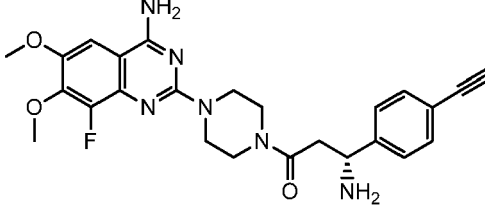
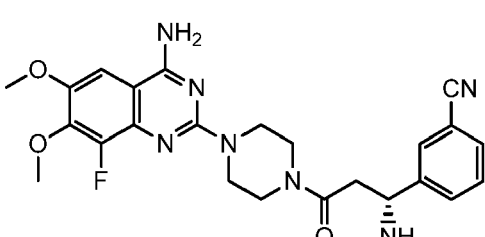
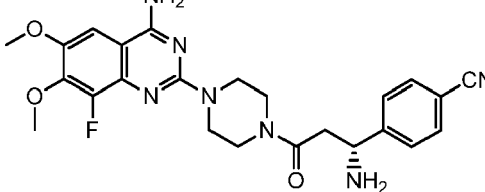


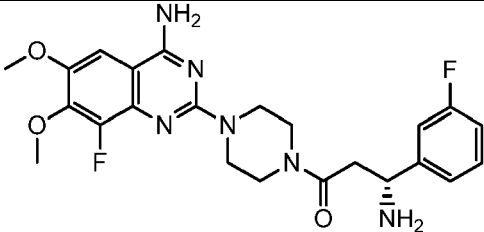
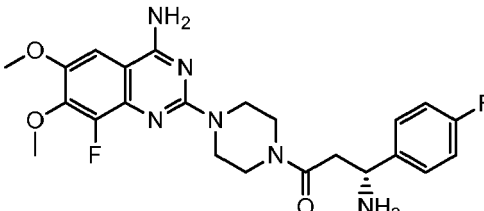
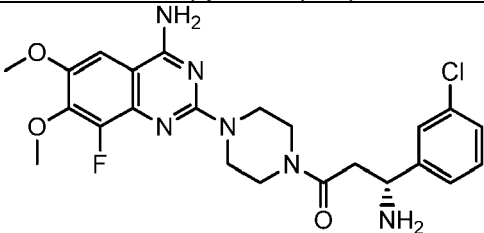
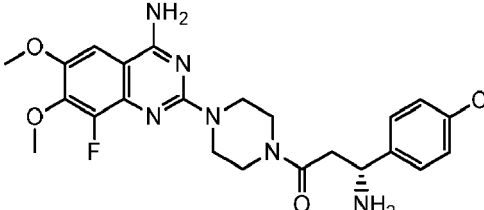
Se añadieron 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) (100 mg, 0,291 mmol) y trietilamina (0,162 ml, 1,164 mmol) a una disolución de ácido (*R*)-3-terc-butoxicarbonil-amino-3-ciclopentil-propionico (59a) (74,9 mg, 0,291 mmol), HOBT (49,0 mg, 0,320 mmol) y HBTU (121 mg, 0,320 mmol) en CH₃CN (6 ml). Se continuó la agitación a TA durante 12 h. Para el tratamiento final se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre un separador de fases y se concentró. Se llevó a cabo la desprotección de Boc tal como se describe en el ejemplo 31, etapa B. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (método P5). Tras la evaporación del disolvente se disolvió el residuo en CH₃CN/agua, HCl 4N en dioxano se añadió, se congeló la mezcla seguido de liofilización para producir el compuesto del título como su sal de clorhidrato. CL EM (ESI): 469,1 [M+Na]⁺, t_R = 0,78 min (Método A3); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ ppm 7,95 (3 H, a. s), 7,75 (1 H, a. s), 4,00 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,83 (4 H, a. s), 3,64 (4 H, a. s), 2,66 - 2,86 (2 H, m), 2,11 (1 H, dq), 1,42 - 1,90 (6 H, m), 1,18 - 1,39 (2 H, m).

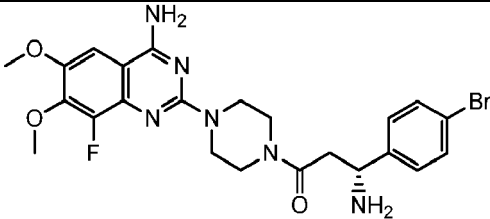
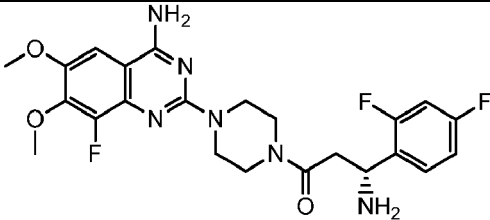
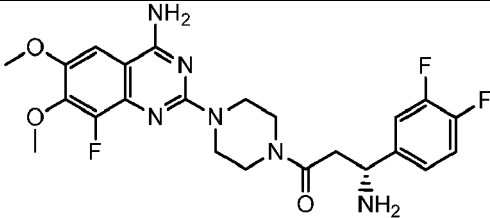
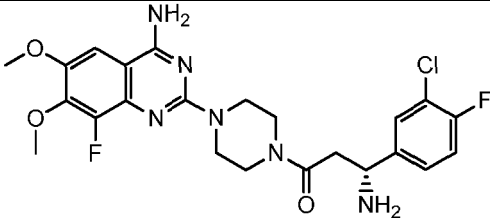
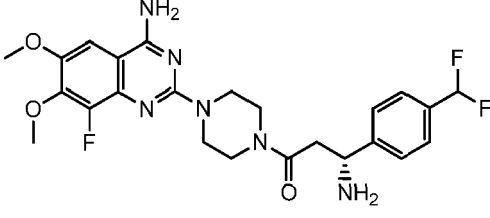
Los siguientes compuestos se prepararon con métodos similares

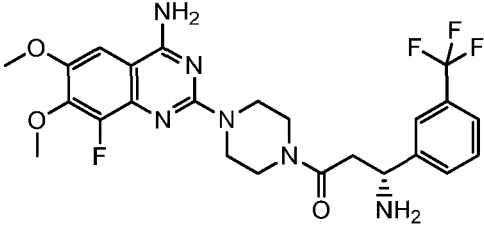
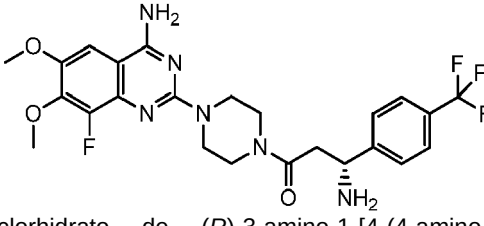
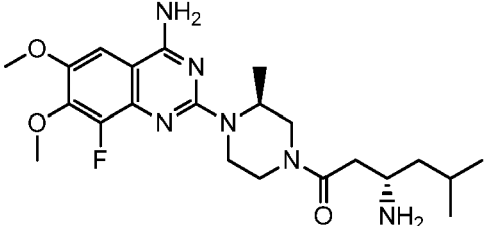
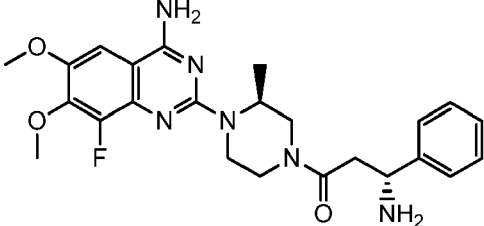
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ t _R [min] (método)	¹ H RMN
33	(<i>S</i>)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona - ejemplo 3, DMF - TFA en CH₂Cl₂	435,1 0,67 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,43 (sa, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,56-3,52 (m, 4H), 3,015 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 0,88 (dd, 6H)
34	clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan-2-il-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	445,4 0,50 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,0 (a, 2H), 8,58 (a, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,5-3,85 (m, 8H), 3,17 (d, 2H).
35	clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-	445,0 0,28 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,20 (d, 2H)

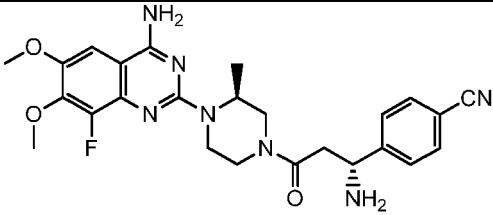
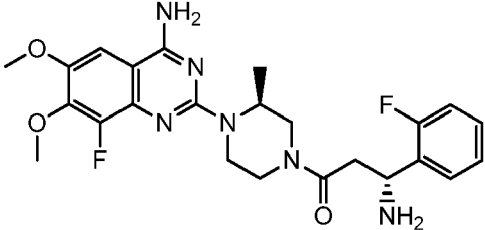
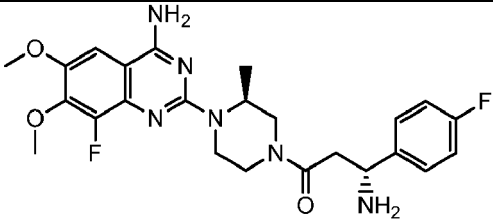
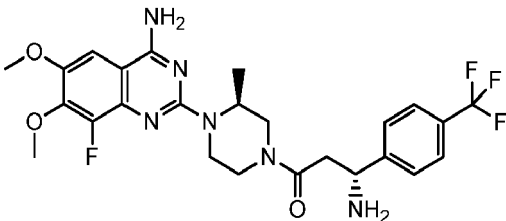
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
	dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan- propan-1-ona - ejemplo 4, CH ₃ CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	3-il-	
36	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiopen-2-il-propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN/DMF 4:1 - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	461,0 0,45 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm) 7,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,91 - 7,03 (m, 2H), 4,55 (a, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,70 - 3,80 (m, 2H), 3,48 (a. s., 6H), 2,62 - 2,84 (m, 2H) δ
37	 (R)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiopen-3-il-propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	461,0 0,40 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,40 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,53 (m, 8H), 2,89 (m, 2H)
38	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5- metil-tiopen-2-il)-propan-1-ona (R1 = H, R2 = 5-metil-tiopen-2-il) - ejemplo 32, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	475,0 0,73 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ: 7,72 (a. s., 1H), 7,12 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 3,4, 1,2 Hz, 1H), 4,84 (a. s., 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (a. s., 4H), 3,63 (a. s., 4H), 3,16 (a. s., 2H), 2,44 (s, 3H)
39	 (R)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fiuoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3- fenil-propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN/DMF 4:1 - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	455,3 0,41 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,41 (s a, 3H), 7,63-7,62 (m, 2H), 7,60 (s a, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 4,66 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 7H), 3,20-2,99 (m, 3H)

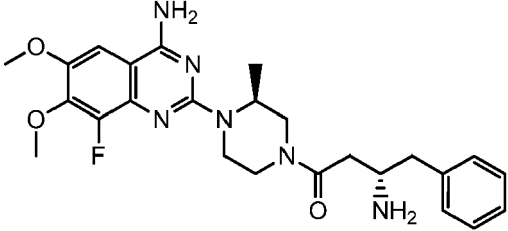
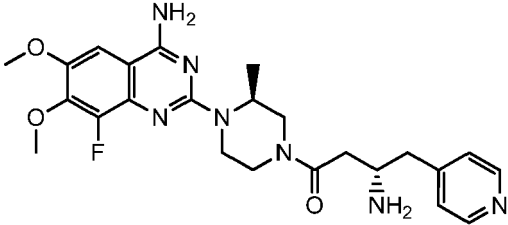
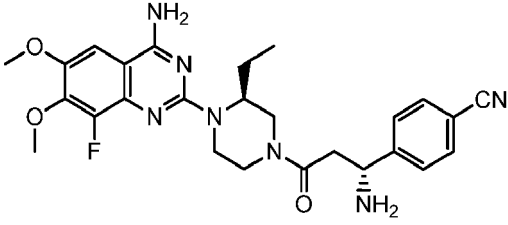
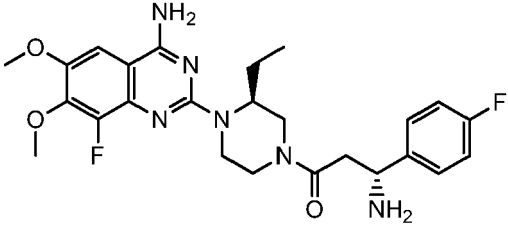
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
40	 (<i>R</i>)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-3-metilil- propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	491,0 [M+Na] ⁺ 0,78 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,25 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 4,36 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,93-3,47 (m, 8H), 2,83 (dd, 2H), 2,36 (s, 3H)
41	 (<i>R</i>)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-3-ptolil- propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	469,0 0,85 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,31 (dd, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (dd, 2H), 4,38 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,48 (m, 8H), 2,84 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)
42	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-3-(4-etinil-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	479,3 0,60 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,28 (a, 1H), 8,96 (a, 1H), 8,7 (a, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,5-3,9 (m, 8H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 1H)
43	 3-[(<i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-3-oxopropil]- benzonitrilo - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	502,0 [M+Na] ⁺ 0,58 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,84-3,51 (m, 8H), 2,87 (d, 2H)
44		480,5 0,54 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,76 (a, 4H), 7,91 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 4H), 3,5-3,7 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 3,10 (m, 1H)

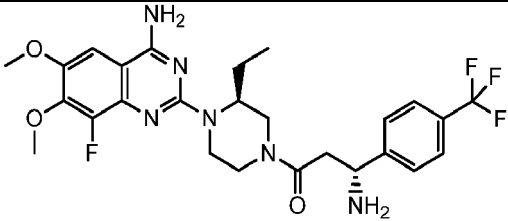
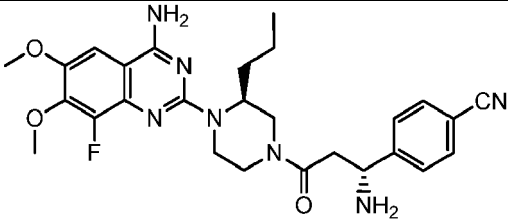
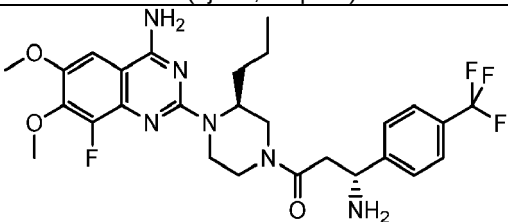
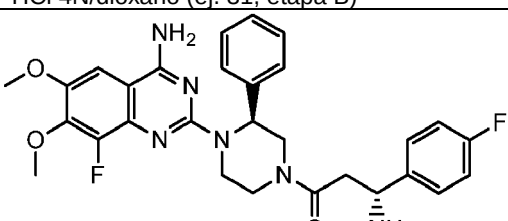
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
	clorhidrato de 4-[(<i>R</i>)-1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxopropil]-benzonitrilo - ejemplo 2, CH ₂ Cl ₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)		
45	 (<i>R</i>)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxy-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-fluoro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	473,0 0,59 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,38 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,84-3,51 (m, 8H), 2,85 (m, 2H)
46	 (<i>R</i>)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxy-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	473,0 0,45 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,71-7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,30 (t, 2H), 4,67 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 4H), 3,79 (s a, 4H), 3,60 (s a, 7H), 3,25-3,00 (m, 3H)
47	 (<i>R</i>)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxy-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-cloro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	511,0 [M+Na] ⁺ 0,89 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,49 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,53 (m, 8H), 2,85 (m, 2H)
48	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-cloro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN/DMF 1:1 - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	489,0 1,06 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ: 7,55 (s, 5H), 4,68 (a. s., 1H), 3,96 (a. s., 3H), 3,88 (s, 3H), 3,68 - 3,84 (m, 4H), 3,58 (s, 5H), 3,08 (a. s., 2H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
49	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-bromo-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	534,0 1,13 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,44 (sa, 3H), 7,68-7,52 (m, 5H), 4,67 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,67 (m, 8H), 3,13 (m, 2H)
50	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	491,3 0,57 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,81 (a, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 4H), 3,6-3,7 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (m, 1H)
51	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	513,0 [M+Na] ⁺ 0,84 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,59 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,75 (m, 8H), 3,25 (m, 2H)
52	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	529,0 [M+Na] ⁺ 0,94 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,78 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,75 (m, 8H), 3,26 (m, 2H)
53		505,0 0,85 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶)*/ δ ppm 8,41 - 8,66 (3 H, m), 7,57 - 7,78 (4 H, m), 7,07 (1 H, t), 4,68 - 4,77 (1 H, m), 3,98 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,70 - 3,85 (1 H, m), 3,54 - 3,68 (4 H, m),

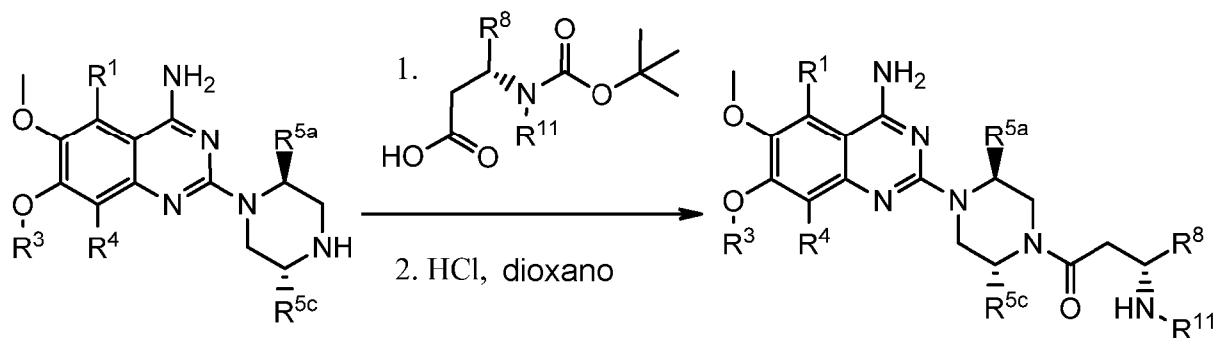
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
	clorhidrato de (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-difluorometil-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 32, CH ₃ CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)		3,03 - 3,15 (2 H, m)
54	 (R)-3-Amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	523,0 0,97 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,79-7,57 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,51 (m, 8H), 2,88 (m, 2H)
55	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN/DMF 8:1 - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	523,0 1,21 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ ppm 8,47 (3 H, a. s.), 7,75 - 7,88 (4 H, m), 7,55 (1 H, a), 4,79 (1 H, a), 3,97 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,69 - 3,85 (4 H, m), 3,49 - 3,66 (4 H, m), 3,06 - 3,20 (2 H, m)
56	 clorhidrato de (S)-3-amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	449,5 0,61 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,34 (a, 1H), 8,93 (a, 1H), 8,11 (a, 2H), 7,85 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,8-4,4 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,6-3,6 (m, 5H), 1,77 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,23 / 1,16 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,87 (d, 3H)
57	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	469,4 0,58 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,35 (a, 2H), 7,35-7,6 (m, 6H), 4,92 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,6-4,5 (m, 8H) (rotámeros)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
58	 clorhidrato de 4-((<i>R</i>)-1-amino-3-[(<i>S</i>)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-benzonitrilo - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)		
59	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[(<i>S</i>)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(2-fluorofenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, DMF - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	487,4 0,58 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,0 (a, 2H), 8,7 (a, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 2,8-4,4 (m, 8H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,16 (m, 3H)
60	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[(<i>S</i>)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	487,5 0,60 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,45 (a, 1H), 8,95 (a, 1H), 8,75 (a, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,1-4,4 (m, 2H), (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,6-3,9 (m, 6H), 1,14 (m, 3H)
61	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-[(<i>S</i>)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	537,5 0,69 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,1 (a, 2H), 8,80 (a, 3H), 7,80-7,87 (m, 5H), 4,89 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,1-4,5 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,6-3,9 (m, 6H), 1,14 (m, 3H) (rotámeros)

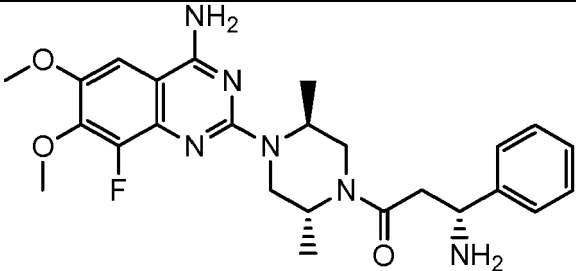
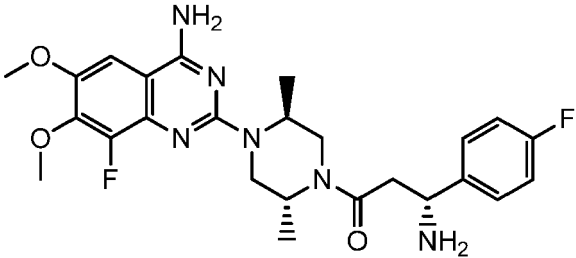
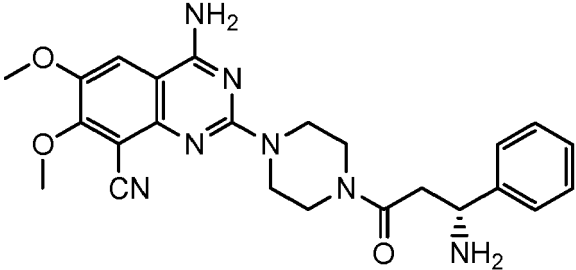
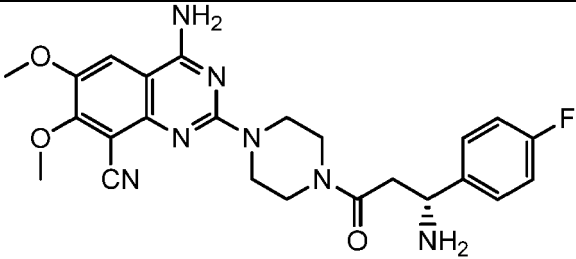
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
62	 clorhidrato de (S)-3-amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-fenil-butan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	483,5 0,63 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 11,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,43 (a, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 8H)
63	 clorhidrato de (S)-3-amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-piridin-4-il-butan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	484,5 0,45 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,35 (a, 1H), 8,9 (a, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,51 (a, 2H), 8,1 (m, 2H), 7,9 (1, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,0-4,4 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,75-4,0 (m, 8H), 1,18 (m, 3H)
64	 clorhidrato de 4-[(R)-1-amino-3-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-benzonitrilo - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	508,5 0,61 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,83 (a, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,8-4,0 (m, 7H), 1,49 (m, 2H), 0,81 (m, 3H) (rotámeros)
65	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	501,5 0,64 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,2 (a, 1H), 8,85 (a, 1H), 8,65 (a, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,75-4,0 (m, 6H), 1,52 (m, 2H), 0,81 (m, 3H)

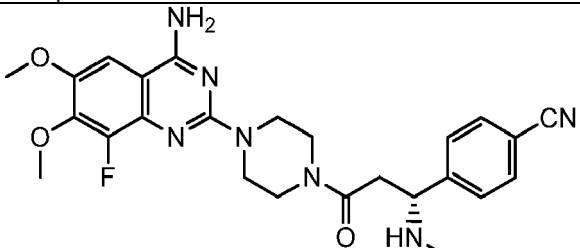
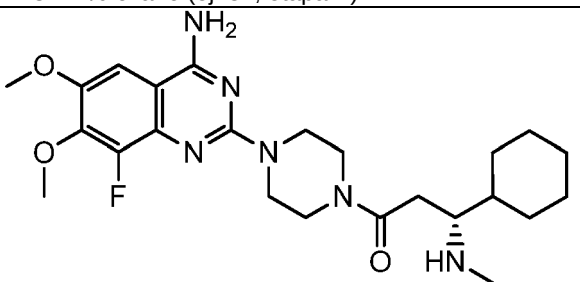
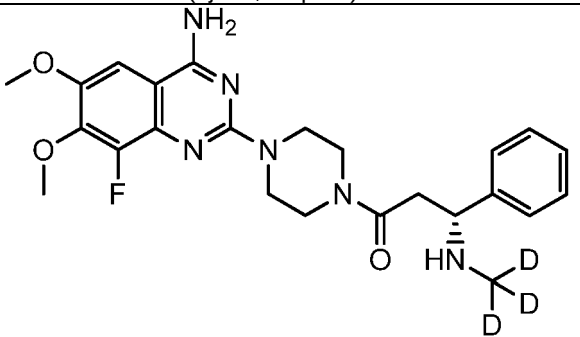
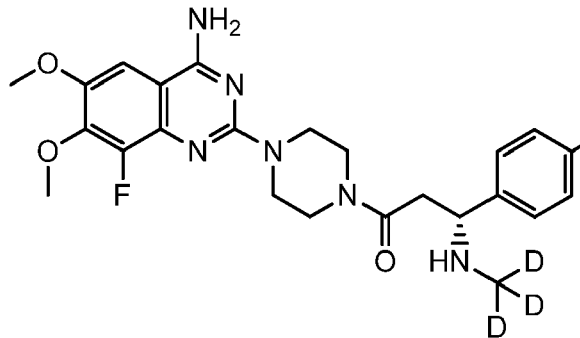
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
66	 clorhidrato de (R)-3-Amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	551,5 0,74 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,83 (a, 5H), 7,8-7,84 (m, 5H), 4,76 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,0-4,0 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,81 (m, 3H) (rotámeros)
67	 clorhidrato de 4-{(R)-1-Amino-3-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	522,5 0,67 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,31 (a, 1H), 8,86 (a, 3H), 7,91 (m, 2H), 7,82 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,8-3,9 (m, 6H), 1,4-1,55 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,86 (m, 3H)
68	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	565,5 0,79 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,4 (a, 1H), 8,86 (a, 3H), 7,85 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,7-4,0 (m, 6H), 1,4-1,55 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,85 (m, 3H)
69	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	549,5 0,74 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,63 (a, 3H), 7,8 (a, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,3 - 7,4 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 4,4-4,8 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,8-4,0 (m, 6H)

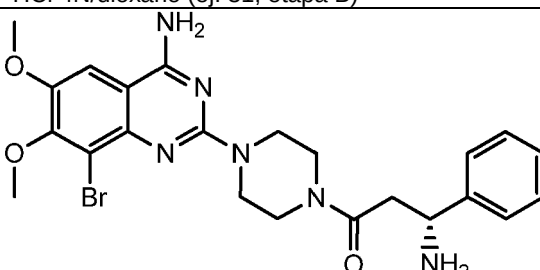
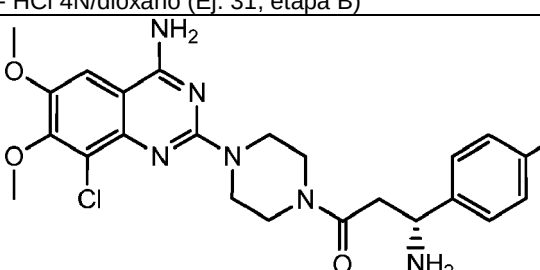
Esquema de reacción 19:



Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R (método)	¹ H RMN
70	clorhidrato de 4-((<i>R</i>)-1-amino-3-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]piperazin-1-il}-3-oxopropil)- benzonitrilo - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	524,3 0,57 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,78 (a, 4H), 7,92 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,28 (s, 3H)
71	clorhidrato de 4-((<i>R</i>)-1-amino-3-{(<i>S</i>)-4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il}-3-oxo-propil)-benzonitrilo - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	538,3 0,59 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,65 (a, 4H), 7,95 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (a, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,2-4,4 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,3-3,5 (m, 6H), 1,1 (m, 3H)
72	clorhidrato de (<i>R</i>)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-amino-3-fenil-propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	469,0 0,58 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ ppm 9,33 (2 H, a), 7,70 (1 H, a), 7,62 (2 H, d, <i>J</i> =6,85 Hz), 7,39 - 7,51 (3 H, m), 4,57 - 4,69 (1 H, m), 4,00 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,66 - 3,86 (8 H, m), 3,05 - 3,23 (2 H, m), 2,40 (3 H, m)

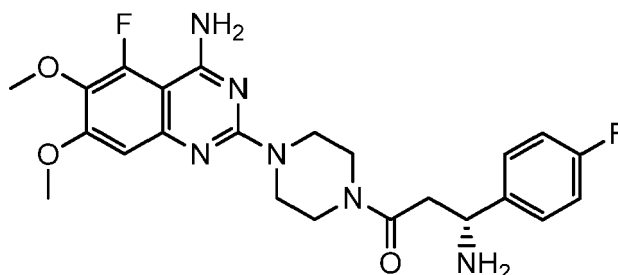
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
73	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[(2R,5S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-fenilpropan-1-ona - ejemplo 3, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	483,3 0,56 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,59-7,45 (m, 6H), 4,63-4,14 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,94-3,71 (m, 2H), 3,66-3,45 (m, 2H), 3,30-3,08 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 1,26 (dd, 3H)
74	 clorhidrato de (R)-3-amino-1-[(2R,5S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona - ejemplo 3, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	501,3 0,59 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,66-7,59 (m, 3H), 7,24 (dt, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,49-4,15 (m, 3H), 3,91-3,72 (m, 2H), 3,66-3,49 (m, 2H), 3,31-3,07 (m, 2H), 1,32 (d, 3H), 1,25 (dd, 3H)
75	 4-Amino-2-[4-((R)-3-amino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo - ejemplo 5, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	462,5 0,64 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 7,49 (m, 5H), 4,14 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,70-3,46 (m, 5H), 3,18-3,15 (m, 2H)
76	 clorhidrato de 4-amino-2-[4-((R)-3-amino-3-(4-fluorofenil)-propionil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolin-8-carbonitrilo - ejemplo 3, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (Ej. 31, etapa B)	480,3 0,67 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ(ppm): 7,98 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,25 (dd, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,98-3,62 (m, 9H), 3,22 (m, 2H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
77	 clorhidrato de (R)-4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(metilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	494,0 3,11 (A4)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,88 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 4,18-4,03 (m, 3H), 4,03-3,86 (m, 7H), 3,85-3,67 (m, 5H), 3,50-3,34 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 1H), 2,62 (s, 3H).
78	 (R)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclohexil-3-(metilamino)propan-1-ona - ejemplo 32, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	475,4 0,65 (A2)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,44 (sa., 2H), 7,40 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,66 (m, 4H), 3,55 (s a., 4H), 2,75 (s a., 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,76-1,60 (m, 5H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,29-0,94 (m, 5H)
79	 clorhidrato de (R)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il]-3-<i>d</i>³-metilamino-3-fenilpropan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	471,8 0,55 (A6)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ ppm 9,22 (m, 2H), 7,80 (s a., 1H), 7,65 (d, 2H), 7,44 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,6-3,9 (m, 8H), 3,40 (m, 1H), 3,2 (m, 1H)
80	 clorhidrato de (R)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	490,4 0,56 (A6)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ ppm 9,7 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,29 (dd, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,50-3,88 (m, 8H), 3,47 (m, 1H), 3,25 (m, 1H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
	(<i>d</i> 3-metilamino)propan-1-ona - ejemplo 4, CH ₃ CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)		
81	 (<i>R</i>)-3-Amino-1-(4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-fenilpropan-1-ona - ejemplo 5, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (Ej. 31, etapa B)	515,1 0,56 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,3-7,5 (m, 6H), 4,59 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,65-3,92 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 3,01 (m, 2H)
82	 clorhidrato de (<i>R</i>)-3-amino-1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona - ejemplo 32, DMF - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	489,4 0,65 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 9,8 (a, 1H), 9,25 (a, 1H), 8,9 (a, 1H), 8,71 (m, 3H), 8,16 (m, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,25 (dd, 2H), 4,6 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 4H), 3,6-3,7 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 3,07 (m, 1H)

Ejemplo 83

Síntesis de (*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona ($R^1 = F$, $R^3 = \text{metilo}$, $R^4 = H$, $R^{5a} = R^{5c} = H$, $R^8 = 4\text{-fluorofenilo}$, $R^{11} = H$)



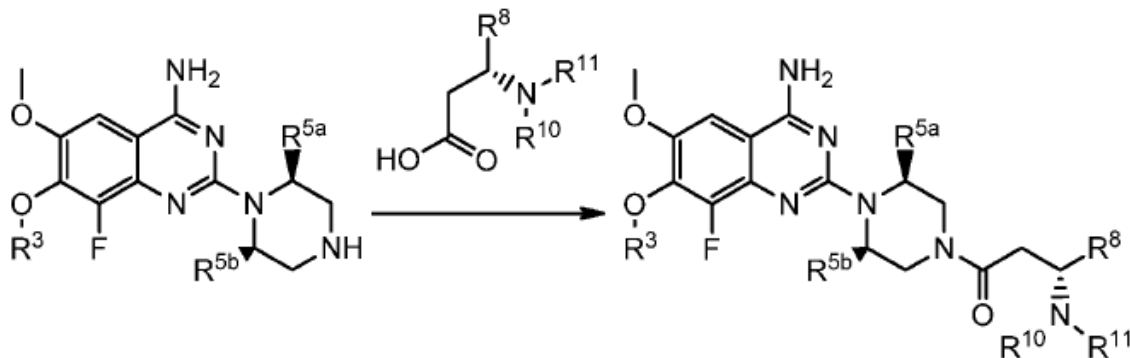
- 5 Etapa A: éster terc-butílico del ácido [(*R*)-3-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-3-oxopropil]carbámico

Una disolución de ácido 2-cloro-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamina (55) (70 mg, 0,272 mmol), [(*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil]carbámico (57b) (143 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (0,057 ml, 0,41 mmol) en alcohol isopentílico (2 ml) se agitó a 130°C durante 12 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método P9) CL EM (ESI): 573,3 [M+H]⁺

Etapa B: (*R*)-3-Amino-1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona

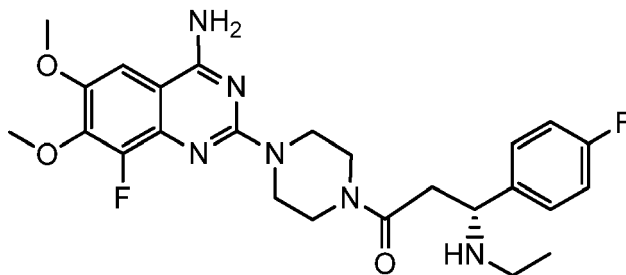
El compuesto del título (como su sal de clorhidrato) se obtuvo a partir de éster terc-butílico del ácido [(*R*)-3-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propil]carbámico tal como se describe en ejemplo 31, etapa B. CL EM (ESI): 473,4 [M+H]⁺, t_R = 0,45 min (Método A1); ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*⁴) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,24 (t, 2H), 4,7 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 4H), 3,80-3,85 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 2H).

Esquema de reacción 20:



Ejemplo 84

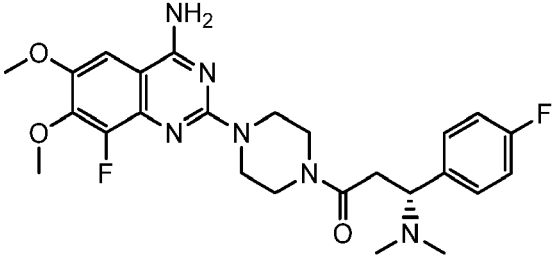
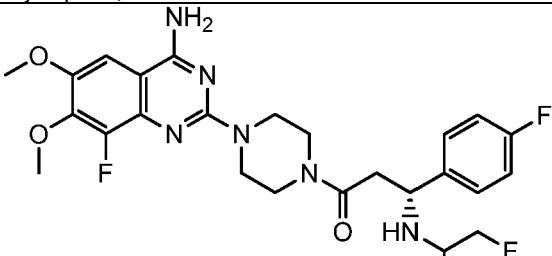
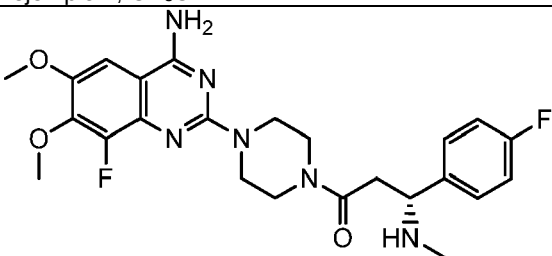
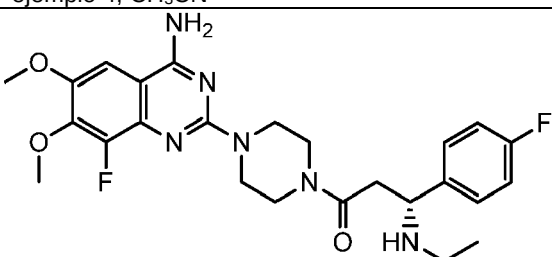
Síntesis de (*R*)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona (R³ = metilo, R^{5a} = R^{5b} = H, R⁸ = 4-fluorofenilo, R¹⁰ = H, R¹¹ = etil)

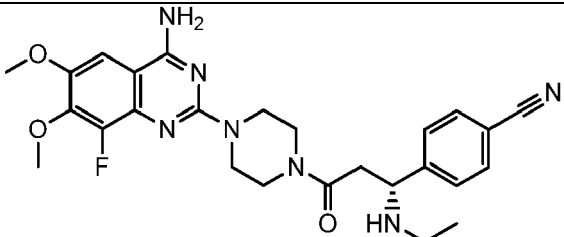
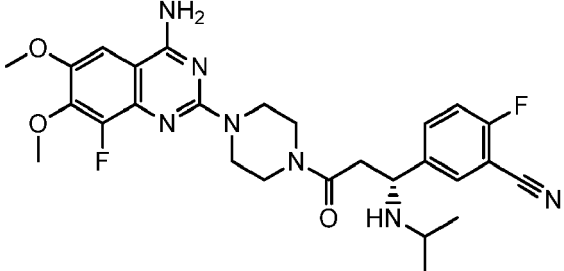
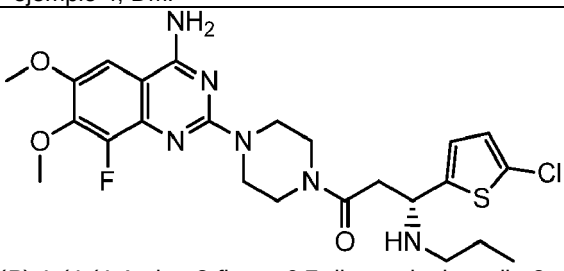
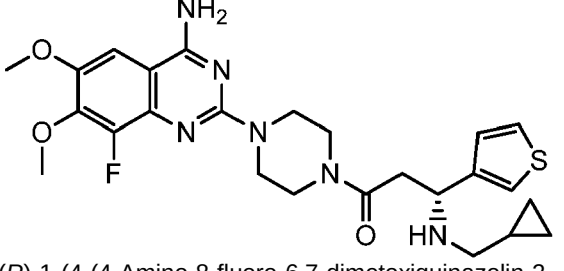
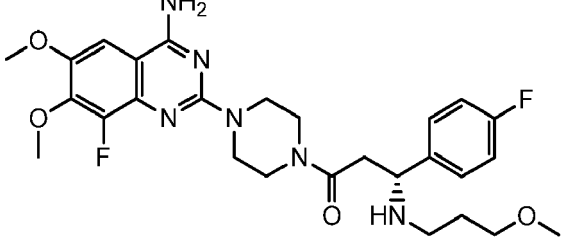


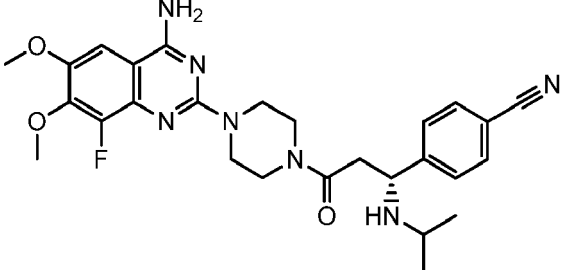
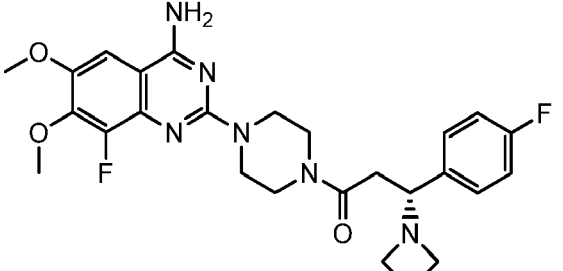
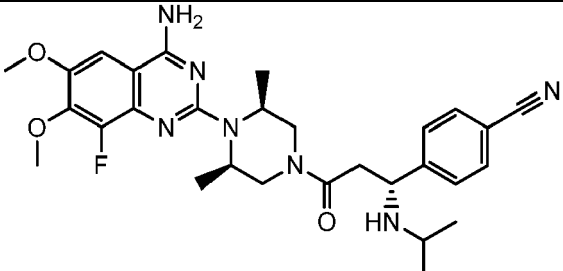
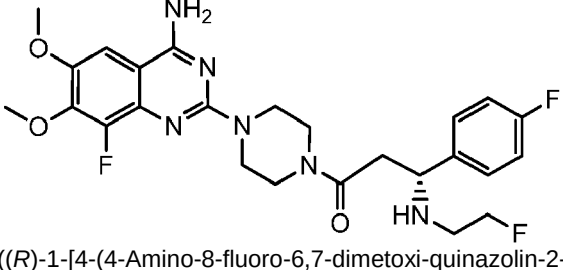
Se añadieron 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) (91 mg, 0,238 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,715 mmol) a una disolución de ácido (*R*)-3-etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propionico (69b) (52 mg, 0,238 mmol) y HBTU (108 mg, 0,286 mmol) en DMF (2 ml). Se continuó la agitación a TA durante 1 h. La disolución de reacción se filtró y se purificó mediante dos HPLC preparativas consecutivas (método P6 seguido mediante P7). Se combinaron las fracciones puras, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. El secado de los extractos seguido de la evaporación del disolvente produjo el compuesto del título como su base libre. CL EM (ESI): 501,2 [M+H]⁺, t_R = 0,52 min (Método A5); ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*⁴) δ (ppm): 7,42 (dd, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 4,16 (t, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,60 - 3,70 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 4H), 2,85 (d, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 1,11 (t, 3H).

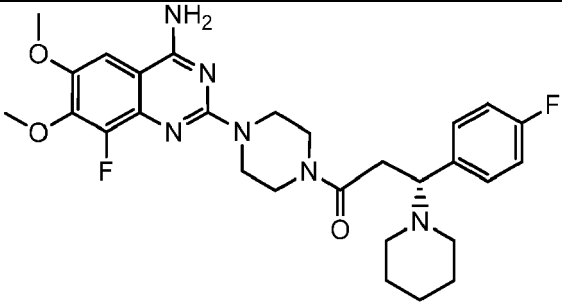
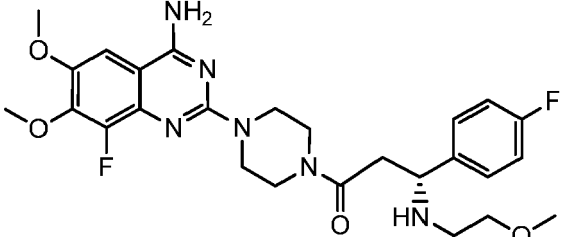
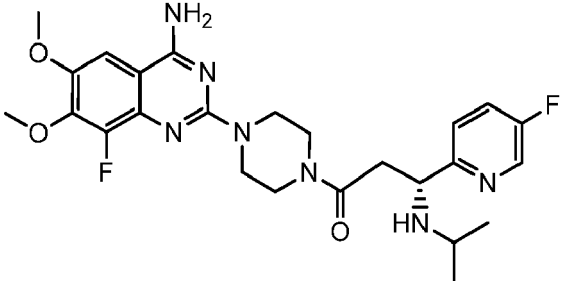
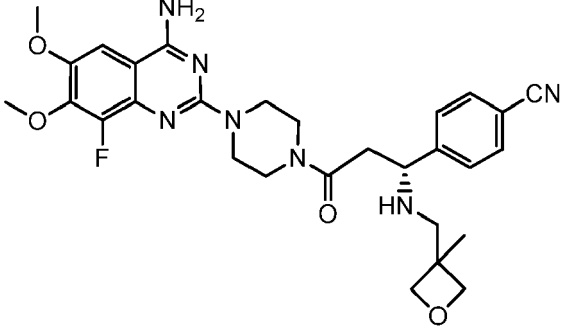
Los siguientes compuestos se prepararon con métodos similares

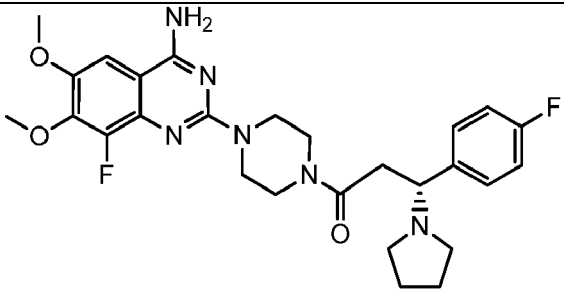
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente	EM (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ t _R [min] (método)	¹ H RMN
85		483,3 0,52 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,37 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91-3,93 (m, 3H), 3,66-3,38 (m, 6H), 3,09-2,97 (m, 2H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
	(<i>R</i>)-1-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona - ejemplo 3, CH ₃ CN		
86	 (<i>R</i>)-1-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona - ejemplo 3, CH ₃ CN	501,3 0,54 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,38 (dd, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (dd, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 3H), 3,65-3,43 (m, 6H), 3,01 (d, 1H), 2,24 (s, 6H)
87	 clorhidrato de (<i>R</i>)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,3-difluoropropan-2-ilamino)- 3-(4-fluorofenil)propan-1-ona - ejemplo 4, CH ₃ CN	551,3 0,80 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,78 (a, 2H), 7,63 (a, 1H), 7,33 (dd, 2H), 4,60 - 5,00 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,50 - 3,90 (m, 12H)
88	 clorhidrato de (<i>R</i>)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)- propan-1-ona - ejemplo 4, CH ₃ CN	555,3 0,94 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,24 (dd, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,95-3,87 (m, 13H)
89	 (<i>R</i>)-1-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-propan-1-ona - ejemplo 3, CH ₃ CN	515,3 0,59 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,42 (dd, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (dd, 2H), 4,30 (dd, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,89-3,41 (m, 8H), 2,84 (dd, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,09 (d, 3H), 1,04 (d, 3H)

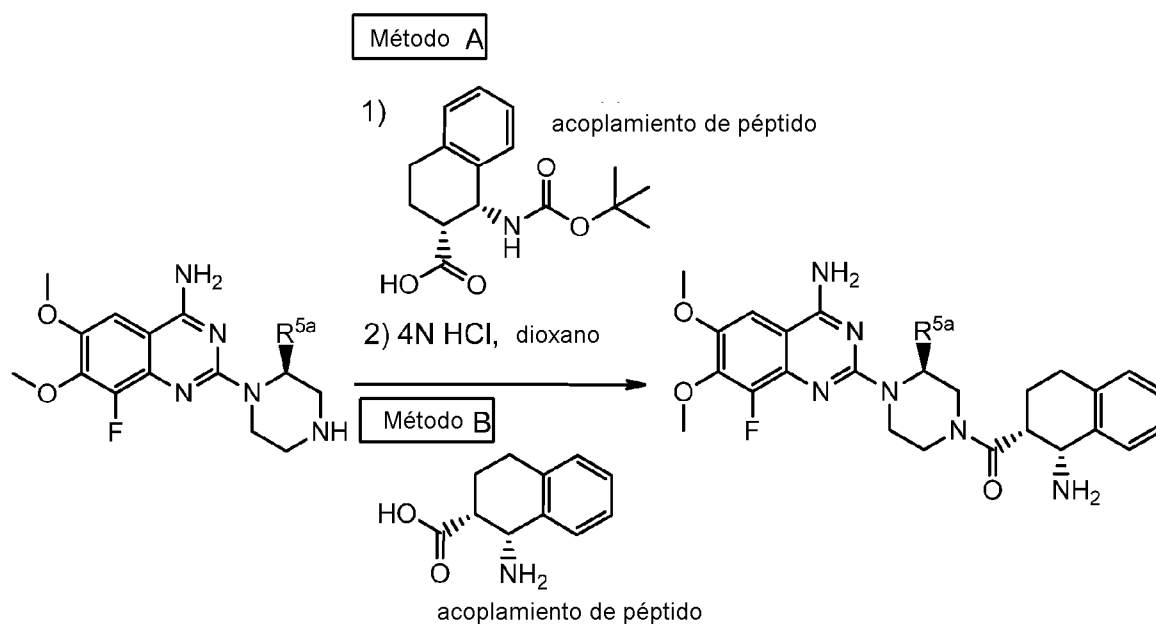
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R (método) [min]	¹ H RMN
90	 (R)-4-(3-(4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(etilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo clorhidrato de - ejemplo 4, DMF	508,3 0,49 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,01-7,84 (m, 4H), 7,69 (sa., 1H), 4,76 (sa., 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,67 (m, 6H), 3,67-3,47 (m, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,24 (dd, 1H), 2,94-2,77 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 1H), 1,20 (t, 3H)
91	 (R)-5-(3-(4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)-2-fluorobenzonitrilo - ejemplo 4, DMF	540,3 0,64 (A2)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,95 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,56-7,39 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 4,18 (sa., 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79-3,41 (m, 8H), 2,81-2,56 (m, 2H), 2,39 (a., 1H), 1,03-0,76 (m, 6H)
92	 (R)-1-(4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(5-clorotiofen-2-il)-(propilamino)propan-1-ona - ejemplo 4, DMF	537,2 0,67 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,46-7,35 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,56-3,35 (m, 4H), 2,72 (d, 2H), 2,47-2,32 (m, 3H), 1,47-1,29 (m, 2H), 0,85 (t, 3H)
93	 (R)-1-(4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona - ejemplo 4, CH₃CN	515,3 0,57 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,40 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,32 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,89-3,74 (m, 2H), 3,74-3,57 (m, 2H), 3,57-3,38 (m, 4H), 2,97-2,69 (m, 2H), 2,31 (d, 2H), 0,99-0,88 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,15-0,00 (m, 2H)
94		545,3 0,62 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,49-7,30 (m, 5H), 7,13 (t, 2H), 3,96 (sa., 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,26 (m, 10H), 3,16 (s, 3H), 2,75-2,53 (m, 2H), 2,41-2,11 (m, 3H), 1,66-1,44 (m, 2H)

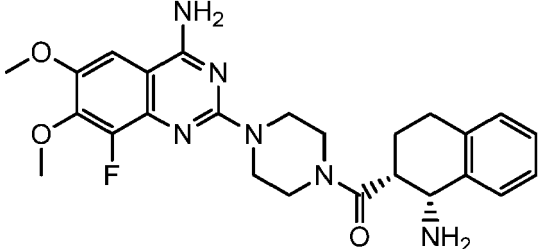
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R (método)	¹ H RMN
	(R)-1-(4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxipropilamino)propan-1-ona - ejemplo 4, DMF		
95	 (R)-4-(3-(4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo - ejemplo 4, DMF	522,3 0,55 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,71 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,70-3,40 (m, 6H), 2,83 (m, 2H), 2,60-2,43 (m, 1H), 1,03 (dd, 6H)
96	 (R)-1-(4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona - ejemplo 4, DMF	513,3 0,64 (A2)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ⁴) δ (ppm): 7,41 (dd, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 5,88 (m, 1H), 5,22-5,07 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,70-3,41 (m, 6H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,85 (d, 2H)
97	 4-((R)-3-((3R,5S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo - ejemplo 2, CH₂Cl₂	550,4 0,67 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,76 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,30 - 7,4 (a, 3H), 4,82 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,3 - 1,05 (m, 6H), 0,95 (d, 3H), 0,90 (d, 3H) (rotámeros)
98	 ((R)-1-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-etilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona clorhidrato de - ejemplo 4, CH₃CN	519,3 0,56 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 10,09 (b, 1H), 9,95 (b, 1H), 8,80-9,45 (b, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75 /m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,48 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,50 - 3,90 (m, 8H), 3,45 (m, 1H), 3,10 - 3,30 (m, 2H), 2,85 - 3,00 (m, 1H)

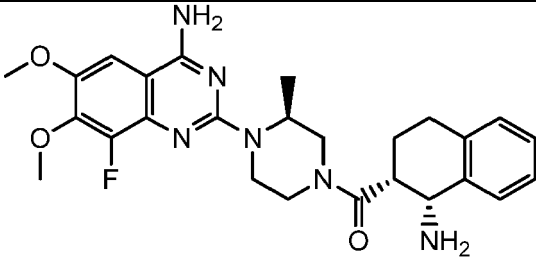
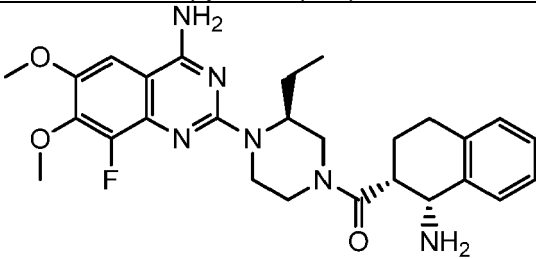
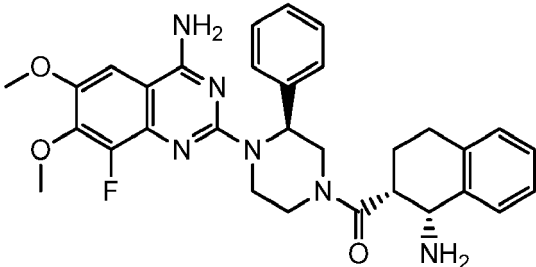
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R (método) [min]	¹ H RMN
99	 clorhidrato de (R)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidin-1-ilpropan-1-ona - ejemplo 4, DMF	541,3 0,58 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,77 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,31 (t, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,02 (s, 3), 3,92 (s, 3H), 3,30 - 3,80 (m, 12H), 2,50-2,65 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 1H)
100	 clorhidrato de (R)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2-metoxietilamino)-propan-1-ona - ejemplo 4, DMF	531,3 0,56 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,73 (m, 3H), 7,31 (t, 2H), 7,09 (t, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,70 - 3,90 (m, 10H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,01 (b, 1H), 2,78/b, 1H)
101	 (R)-1-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-isopropilamino-propan-1-ona - ejemplo 4, DMF	516,3 0,57 (A5)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,51 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (b, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,62 - 3,73 (m, 4H), 3,40 - 3,50 (m, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,48 /b, 1H), 2,11 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,89 (d, 3H)
102	 (4-((R)-3-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-3-oxo-propil}-benzonitrilo - ejemplo 4, DMF	564,3 0,60 (A5)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,82 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,43 (b, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,08 (b, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,30 - 3,75 (m, 10H), 2,78 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,35 (b, 1H), 1,21 (s, 3H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
103	 clorhidrato de (4-((R)-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]3-oxo-propil}-benzonitrilo - ejemplo 4, DMF	527,3 0,55 (A1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,77 (m, 2H), 7,67 (b, 1H), 7,29 (t, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,35 - 3,90 (m, 12H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,75-2,05 (m, 4H)

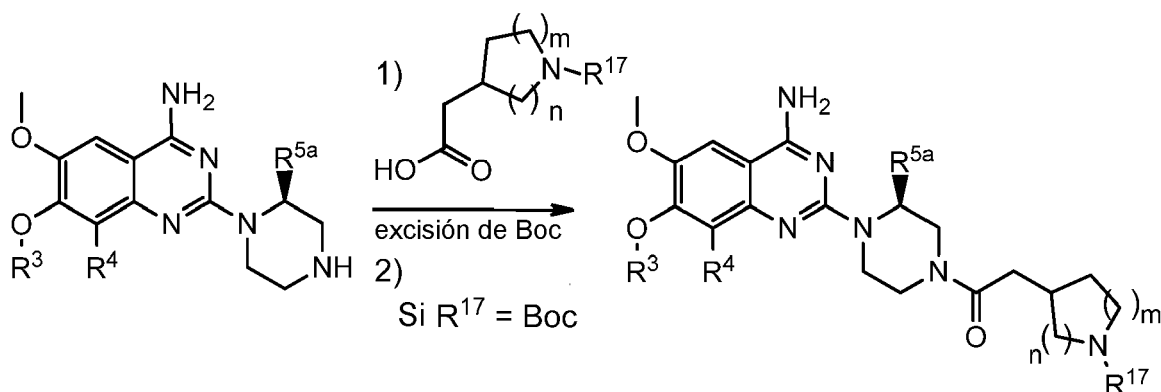
Esquema de reacción 21:



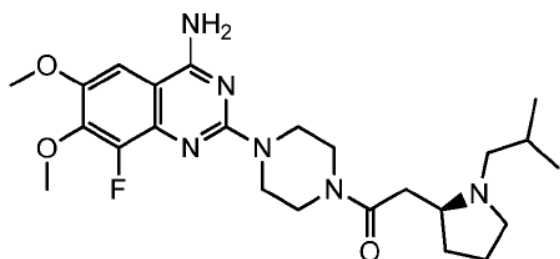
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
104	 clorhidrato de [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-piperazin-1-il]((1R,2R)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naphthalen-2-il)-metanona Método A - ejemplo 32, CH₃CN -HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	481,0 0,91 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ ppm 8,39 (2 H, a), 7,16 - 7,53 (4 H, m), 4,54 - 4,65 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,67 - 3,82 (4 H, m), 3,46 - 3,63 (4 H, m), 2,83 - 3,10 (2 H, m), 1,87 - 2,23 (2 H, m), 1,13-1,40 (3 H, m)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
105	 [(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimethoxy-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naphthalen-2-il)-metanona Método A - ejemplo 2, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	495,3 0,63 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,5-9,6 (a, 4H), 7,86 (a, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,15-7,3 (m, 2H), 4,85-5,0 (m, 1H), 4,5-4,7 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,75-4,5 (m, 6H), 2,75-3,1 (m, 3H), 1,8-2,2 (m, 2H), 1,1-1,3 (m, 3H) (rotámeros)
106	 [(S)-4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimethoxy-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naphthalen-2-il)-metanona Método B - ejemplo 2, CH₃CN	509,5 0,68 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 7,4-7,45 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 2,7-4,7 (m, 6H), 4,35 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,75-2,25 (m, 2H), 1,4-1,7 (m, 2H), 0,84 (m, 3H)
107	 clorhidrato de [(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimethoxy-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-metanona Método A - ejemplo 2, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	557,4 0,81 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶) δ (ppm): 8,3-8,65 (a, 4H), 7,2-7,8 (a, 11H), 6,0-6,15 (m, 1H), 3,3-5,0 (m, 6H), 4,53 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,6-3,0 (m, 2H), 1,6-2,2 (m, 2H) (rotámeros)

Esquema de reacción 22:

**Ejemplo 108**

Síntesis de (S)-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il]-2-(1-isobutylpirrolidin-2-il)etanona ($\text{R}^3 = \text{metilo}$, $\text{R}^4 = \text{F}$, $\text{R}^{5a} = \text{H}$, $\text{R}^{17} = \text{isobutilo}$, $n=0$, $m=2$)



5

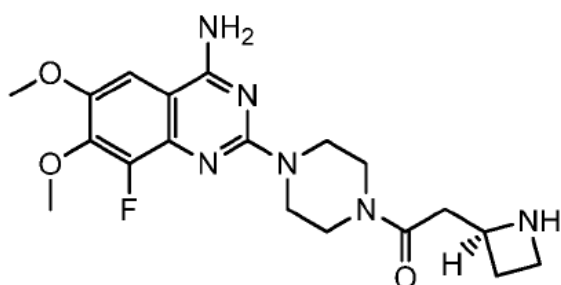
Se añadieron 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) (142 mg, 0,375 mmol) y trietilamina (0,157 ml, 1,124 mmol) a una disolución de ácido (S)-2-(1-isobutylpirrolidin-2-il) acético (72) (72 mg, 0,375 mmol) y HBTU (170 mg, 0,450 mmol) en DMF (4 ml). Se continuó con agitación a TA durante 15 min antes de que se filtrara la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (método P6). Las fracciones puras se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título como una base libre. CL EM (ESI): 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0,50$ min (método A1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,52-7,35 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,80-3,62 (m, 4H), 3,58-3,43 (m, 4H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,37 (t, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 3H), 1,47-1,23 (m, 2H), 0,86 (m, 6H).

10

Ejemplo 109

Síntesis de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(S)-azetidín-2-il-etanona ($\text{R}^3 = \text{metilo}$, $\text{R}^4 = \text{F}$, $\text{R}^{5a} = \text{H}$, $\text{R}^{17} = \text{H}$, $n=0$, $m=1$)

15

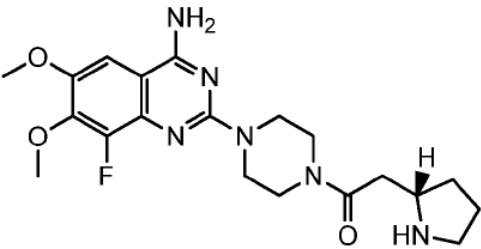
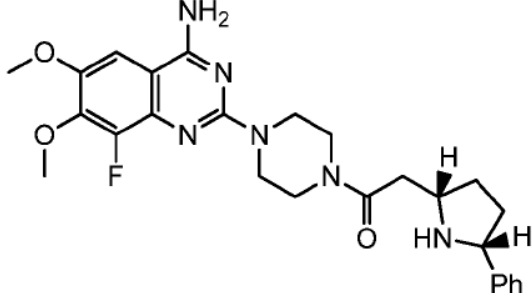
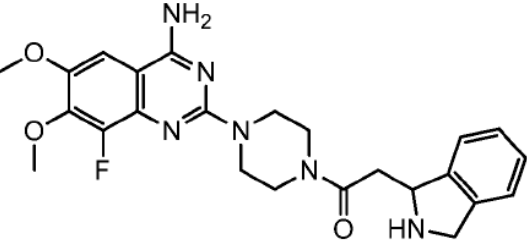
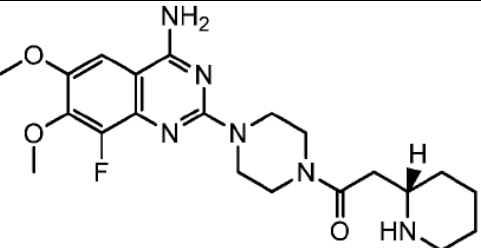


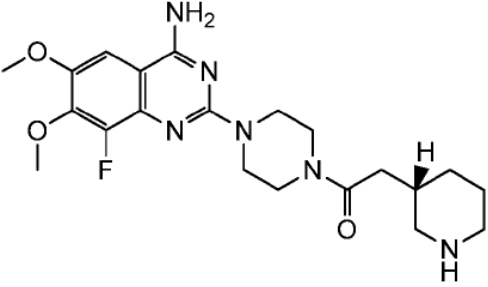
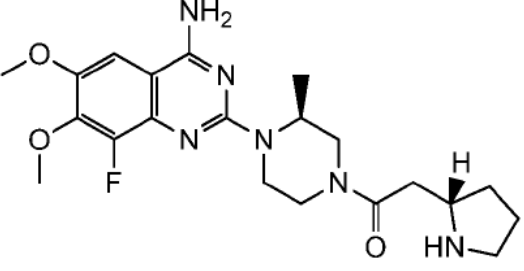
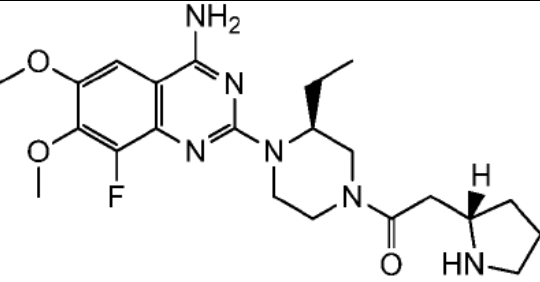
20

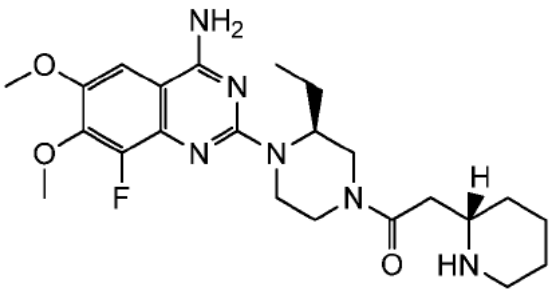
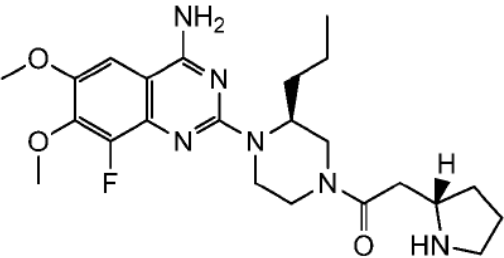
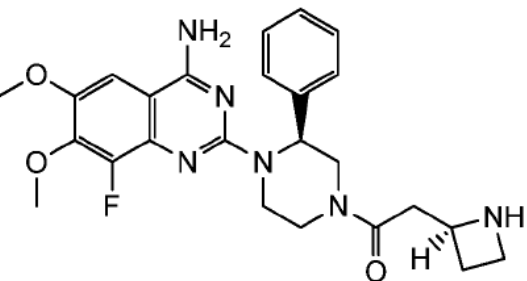
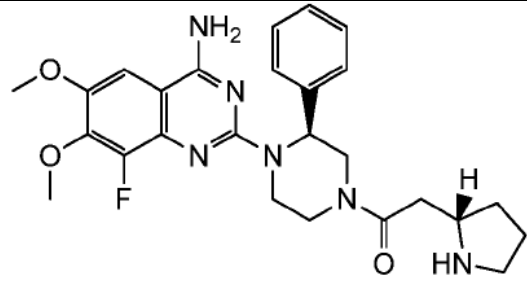
Este compuesto se sintetizó de manera análoga al ejemplo 31 de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) y éster terc-butílico del ácido (S)-2-carboximetil-azetidín-1-carboxílico (61f) usando los mismos reactivos de acoplamiento que en el ejemplo 4 y CH_3CN como disolvente. La desprotección de Boc se llevó a cabo tal como se describe en ejemplo 31, etapa B para producir el compuesto del título como sal de clorhidrato. CL EM

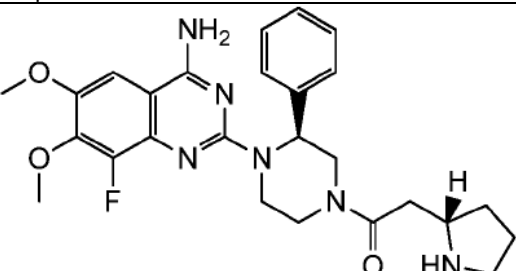
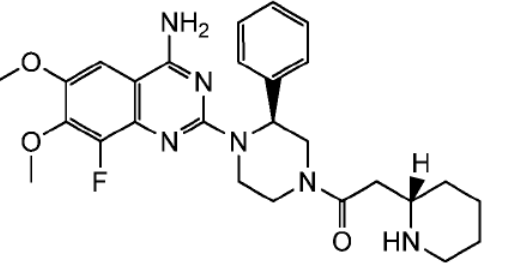
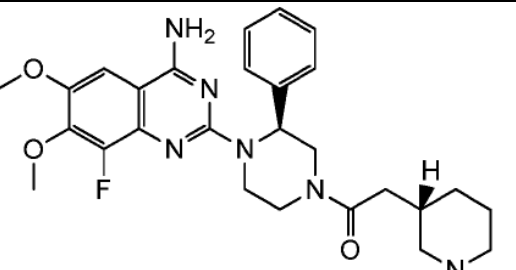
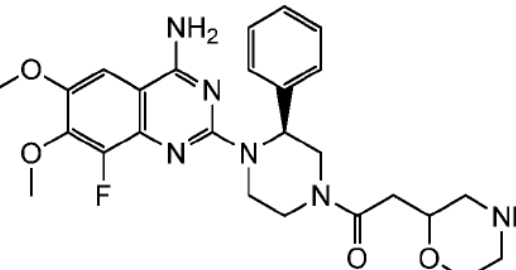
(ESI): 405,0 [M+H]⁺, t_R = 0,23 min (método A3); ¹HRMN (400 MHz, metanol-d⁴) δ (ppm): 7,56 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,74 (m, 10H), 3,15 (m, 2H), 2,72-2,45 (m, 2H).

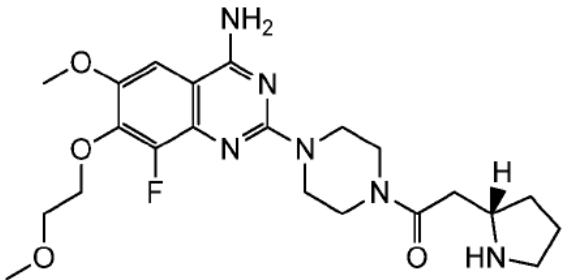
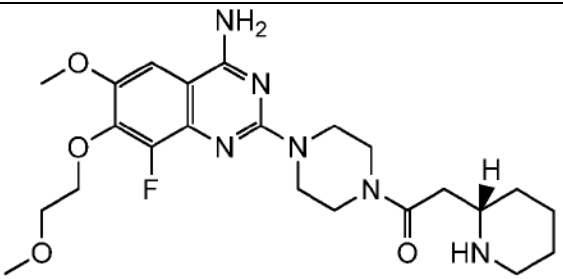
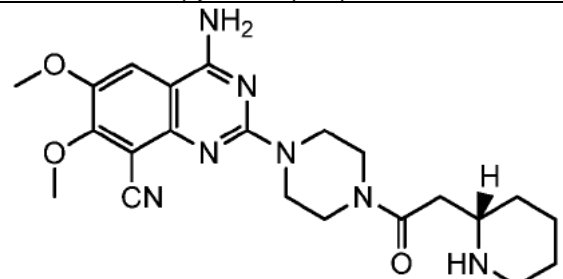
Los siguientes compuestos se prepararon con método similares

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t _R [min] (método)	¹ H RMN
110	 1-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(S)-pirrolidin-2-il-etanona - ejemplo 5, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	419,5 0,33 (A1)	(400 MHz, metanol-d ⁴) δ (ppm): 7,58 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,05-4,03 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97-3,91 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 1H)
111	 clorhidrato de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-((2S,5R)-5-fenil-pirrolidin-2-il)-etanona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	495 0,48 (A3)	(400 MHz, metanol-d ⁴) δ (ppm): 7,56-7,47 (m, 6H), 4,75 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,00-3,82 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,11 (m, 1H)
112	 clorhidrato de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(2,3-dihidro-1 H-isoindol-1-il)-etanona - ejemplo 32, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	467,0 0,69 (A3)	(400 MHz, metanol-d ⁴) δ ppm 7,30 - 7,41 (4 H, m), 5,03 (1 H, a), 4,36 (2 H, a), 4,01 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,85 - 3,91 (4 H, m), 3,69 - 3,77 (2 H, m), 3,58 - 3,66 (2 H, m), 3,14 - 3,26 (1H, m), 2,79 - 2,95 (1H, m)
113	 1-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(S)-piperidin-2-il-etanona - ejemplo 5, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	433,5 0,35 (A1)	(400 MHz, metanol-d ⁴) δ (ppm): 7,26 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 1H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
114		433,0 0,34 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6,77 (1 H, s), 3,31 (3 H, s), 3,17 - 3,23 (5 H, m), 3,09 - 3,16 (2 H, m), 2,91 - 3,02 (4 H, m), 2,64 - 2,74 (1 H, m), 2,06 - 2,20 (1 H, m), 1,94 (1 H, t, <i>J</i> =11,98 Hz), 1,62 - 1,83 (2 H, m), 1,46 - 1,59 (1 H, m), 1,11 - 1,24 (2 H, m), 0,91 - 1,09 (1 H, m), 0,47 - 0,68 (2 H, m)
	clorhidrato de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(S)-piperidin-3-il-etanona - ejemplo 32, CH ₃ CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)		
115	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(S)-pirrolidin-2-iletanona - ejemplo 2, CH ₂ Cl ₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	433,5 0,48 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,5-9,7 (a, 4H), 7,85 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,0-4,0 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,90(m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,23 (d, 3H) (rotámeros).
116	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-(S)-pirrolidin-2-il-etanona - ejemplo 2, CH ₂ Cl ₂ -HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	447,5 0,52 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,99 (a, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 2,5-4,0 (m, 12H), 2,15 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,89 (t, 3H)

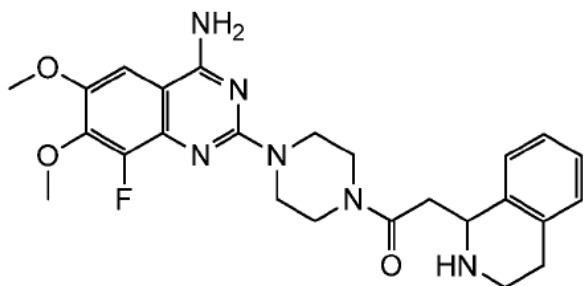
Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
117	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-(S)-piperidin-2-il-etanona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	461,5 0,56 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,5-9,5 (a, 4H), 7,81 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,6-3,8 (m, 7H), 1,4-1,9 (m, 10H), 0,84 (m, 3H)
118	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-2-(S)-pirrolidin-2-il-etanona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	461,5 0,58 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,8-9,7 (a, 4H), 7,92 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,75-4,0 (m, 9H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,89 (m, 3H)
119	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(S)-azetidin-2-il-etanona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	481,0 0,83 (A3)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 7,58-7,33 (m, 6H), 6,10 (m, 1H), 4,65-4,34 (m, 2H), 4,11 (d, 3H), 4,05-3,85 (m, 6H), 3,99 (d, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,78-2,41 (m, 2H)
120	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(S)-pirrolidin-2-il-etanona	495,5 0,64 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,8-9,3 (a, 4H), 7,8 (a, 1H), 7,25-7,4 (m, 5H), 6,07 (m, 1H), 4,3-4,8 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,6-4,0 (m, 9H), 1,4-2,1 (m, 4H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
120	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(S)-pirrolidin-2-iletanona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	495,5 0,64 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,8-9,3 (a, 4H), 7,8 (a, 1H), 7,25-7,4 (m, 5H), 6,07 (m, 1H), 4,3-4,8 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,6-4,0 (m, 9H), 1,4-2,1 (m, 4H)
121	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(S)-piperidin-2-iletanona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	509,5 0,68 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,7-9,0 (a, 3H), 7,67 (a, 1H), 7,32 (m, 6H), 6,08 / 6,03 (m, 1H), 4,4-4,9 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,1-4,0 (m, 7H), 2,5-2,9 (m, 2H), 1,3-1,8 (m, 6H) (rotámeros)
122	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-(S)-piperidin-3-iletanona - ejemplo 32, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	509,2 1,04 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,55 (brd, 2H), 7,35 (m, 6H), 6,05 (m, 1H), 4,98-4,43 (m, 1H), 3,95 (d, 3H), 3,86 (d, 3H), 3,75 (m, 5H), 3,17 (m, 6H), 2,03 (m, 3H), 1,68 (m, 3H)
123	 clorhidrato de 1-[(S)-4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-morpholin-2-il-etanona - ejemplo 4, CH₃CN - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	511,1 0,95 (A3)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8,92 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 6H), 6,05 (m, 1H), 4,93-4,58 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,92 (d, 3H), 3,87 (d, 3H), 3,85 (m, 5H), 3,16-2,78 (m, 8H)

Ej.	Estructura / nombre químico - Método de acoplamiento, disolvente - Desprotección de Boc	EM (ESI) m/z [M+H] ⁺ t_R [min] (método)	¹ H RMN
124	 clorhidrato de 1-[4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-2-il]piperazin-1-il]-2-(S)-pirrolidin-2-il-etanona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	463,4 0,48 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,1 (a, 3H), 7,76 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,63 (m, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,61 (m, 1H)
125	 clorhidrato de 1-[4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-2-il]piperazin-1-il]-2-(S)-piperidin-2-il-etanona - ejemplo 2, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	477,3 0,51 (A2)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 9,3 (a, 2H), 8,95 (a, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,75-2,95 (m, 2H), 1,4-1,9 (m, 6H)
126	 (S)-4-Amino-6,7-dimetoxi-2-(4-(2-(piperidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)quinazolin-8-carbonitrilo - Ejemplo 5, CH₂Cl₂ - HCl 4N/dioxano (ej. 31, etapa B)	440,2 0,55 (A1)	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 7,73 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 3,95-4,0 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 3H), 1,35-1,65 (m, 3H)

Ejemplo 127

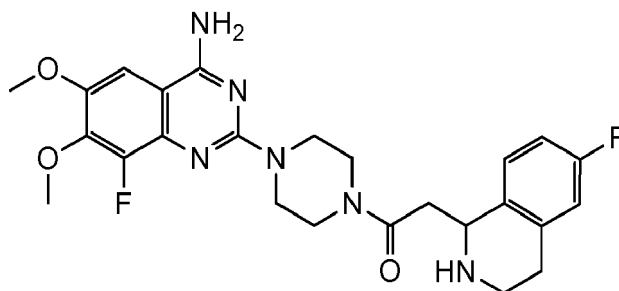
Síntesis de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il-etanona



Se sintetizó este compuesto de manera análoga al ejemplo 32 de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-ilquinazolin- 4-ilamina (21a) y éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (75a) usando los mismos reactivos de acoplamiento que en el ejemplo 32 y CH₃CN/DMF 7:1 como disolvente. Los enantiómeros de Boc protegido se separaron mediante CFS preparativa quiral (chiracel OD-H 30x250 mm, scCO₂/IPA: 70/30 isocratic, 80 ml/min). La desprotección de Boc se llevó a cabo tal como se describe en ejemplo 31, etapa B para producir el compuesto del título como sal de clorhidrato. Datos analíticos para el eutémero: CL EM (ESI): 481,0 [M+H]⁺, t_R = 0,8 min (Método A3); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ ppm 7,59 (1 H, a), 7,35 - 7,43 (1 H, m), 7,21 - 7,33 (3 H, m), 4,90 (1 H, a), 3,97 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,77 - 3,87 (4 H, m), 3,55 - 3,71 (4 H, m), 3,17 - 3,28 (4 H, m), 2,94 - 3,09 (3 H, m).

Ejemplo 128

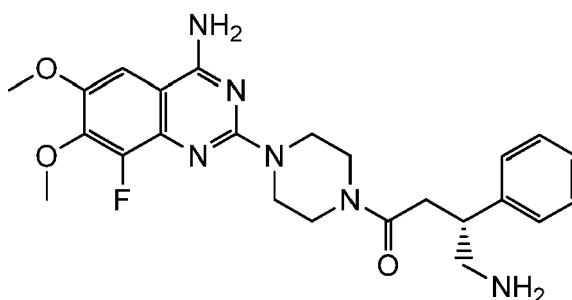
Síntesis de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-etanona



Se sintetizó este compuesto de manera análoga al ejemplo 4 a partir de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-ilquinazolin- 4-ilamina (21a) y éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (75b) usando los mismos agentes de acoplamiento que en el ejemplo 4 y CH₃CN como disolvente. Se separaron los enantiómeros protegidos con Boc mediante cromatografía quiral (Chiralpak IC 5um 250x4,6mm, hexano/CH₂Cl₂/etanol: 50/40/10 +0,1% DEA, 1 ml/min). Se llevó a cabo la desprotección de Boc tal como se describe en el ejemplo 31, etapa B usando HCl 3N en metanol. Los datos analíticos para el eutémero: CL EM (ESI): 499,0 [M+H]⁺, t_R = 0,93 min (Método A3); ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*⁴) δ (ppm): 7,26 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,88-3,62 (m, 8H), 3,16 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 4H).

Ejemplo 129

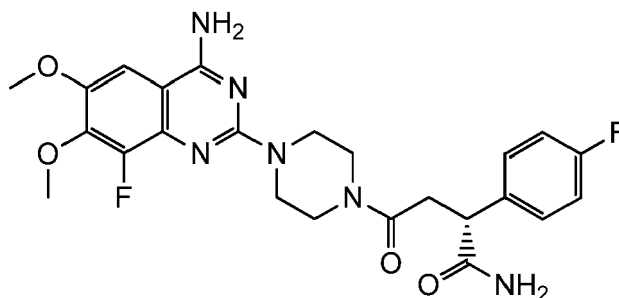
Síntesis de (R)-4-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-fenil-butan-1-ona



Se sintetizó este compuesto de manera análoga al ejemplo 3 a partir de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) y ácido (*R*)-4-terc-butoxicarbonil-amino-3-fenil-butírico (61 i) usando los mismos agentes de acoplamiento que en el ejemplo 3 y DMF como disolvente. Se llevó a cabo la desprotección de Boc usando TFA en CH₂Cl₂. CL EM (ESI): 469 [M+H]⁺, t_R = 0,62 min (Método A3); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm): 7,41 (a. s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74-3,43 (a, 8H), 3,10 (m, 1H), 2,84-2,64 (m, 4H)

Ejemplo 130

Síntesis de (*R*)-4-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butiramida



Etapas A: (*R*)-4-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-((*R*)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-butano-1,4-diona (79)

Se disolvieron ácido (*R*)-4-((*R*)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (78) (216 mg, 0,582 mmol), HOBT (98 mg, 0,640 mmol) y HBTU (243 mg, 0,640 mmol) en CH₃CN (6 ml) seguido de la adición de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-2-piperazin-1-il-quinazolin-4-ilamina (21a) (200 mg, 0,582 mmol) y trietilamina (0,324 ml, 2,327 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Para el tratamiento final se añadió EtOAc y se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂/Metanol 9/1 en 30min, flujo=30ml/min.). CL EM (ESI): 661,1 [M+H]⁺; t_R = 1,59 min (Método A3); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ ppm 7,25 - 7,49 (9 H, m), 7,18 (2 H, t, J=8,93 Hz), 5,40 (1 H, dd), 4,62 - 4,70 (0 H, m), 4,22 (1 H, t), 4,10 (1 H, dd), 3,90 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,80 - 3,92 (2 H, m), 3,41 - 3,70 (6 H, m), 3,00 - 3,09 (1 H, m), 2,88 - 2,95 (2 H, m), 2,81 (1 H, dd).

Etapas B: ácido (*R*)-4-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (80)

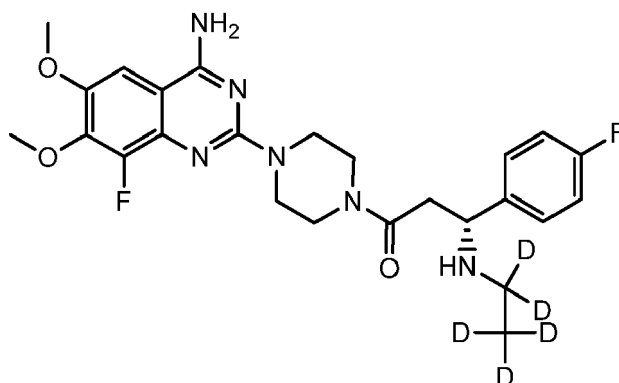
Se añadió LiOH.H₂O (18,87 mg, 0,460 mmol) a una disolución de (*R*)-4-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-((*R*)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-butano-1,4-diona (79) (152 mg, 0,230 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó templar hasta TA y se continuó la agitación durante 2 h a TA. Para el tratamiento final se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente para producir el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL EM (ESI): 502,0 [M+H]⁺; t_R = 1,19 min (Método A3); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ ppm 7,23 - 7,41 (3 H, m), 7,11-7,21 (2 H, m), 4,02 - 4,11 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,73 - 3,82 (2 H, m), 3,40 - 3,71 (6 H, m), 2,72 - 2,88 (2 H, m).

Etapas C: (*R*)-4-[4-(4-Amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butiramida (ejemplo 130)

Se añadieron HOBT (26,0 mg, 0,169 mmol) y HBTU (64,3 mg, 0,169 mmol) a una disolución de ácido (*R*)-4-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (80) (85 mg, 0,169 mmol) en CH₃CN (5 ml), seguido de cloruro de amonio (10 mg, 0,186 mmol) y trietilamina (0,118 ml, 0,847 mmol). La disolución de reacción se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento final se añadió EtOAc y se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Método P5). CL EM (ESI): 501,1 [M+H]⁺; t_R = 1,10 min (Método A3); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ: 7,75 (a. s, 1H), 7,50 (a. s., 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (a. s, 1H), 3,95 - 4,07 (m, J = 4,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 - 3,88 (m, 2H), 3,65 (a. s., 2H), 3,10 - 3,28 (m, 1H), 2,59 (a, 1H).

Ejemplo 131

(*R*)-1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,1,2,2,2-*d*⁵etilamino)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona



Se añadió a -78°C anhídrido trifluorometanosulfónico (727 ml, 4,3 mmol) gota a gota a una disolución de etanol-1,1,2,2,2- d^5 (0,25 ml, 3,9 mmol) y trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se dejó templar hasta TA y se continuó la agitación durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente para dar trifluorometanosulfonato de 1,1,2,2,2- d^5 -etilo que se usó sin purificación adicional.

Se añadió a TA una disolución de clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona (ejemplo 46, 200 mg, 0,42 mmol) en acetato de etilo (1,5 ml) gota a gota a una disolución de trifluorometanosulfonato de 1,1,2,2,2- d^5 -etilo (93 mg, 0,51 mmol) y NaHCO_3 (178 mg, 2,12 mmol) en acetato de etilo (1,5 ml) y agua (3 ml). La agitación a TA se continuó durante 48h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (4g sílice, ciclohexano 100% hasta ciclohexano/acetato de etilo 1/1 en 20min, flujo=30ml/min) seguido mediante HPLC preparativa (método P11) para dar el compuesto del título. CL EM (ESI): 506,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,60$ min (Método A6); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ : 7,35-7,45 (m, 5H), 7,14 (t, 2H), 4,0-4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,25-3,60 (m, 8H).

Tabla complementaria 1:

	^1H -RMN
12b	(600 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ (ppm): 3,78 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,19 (d, 3H)
12c	(600 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ (ppm): 3,6-3,8 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,94 (t, 3H)
12d	400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ (ppm): 3,15-3,8 (m, 6H), 3,08 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (m, 3H)
12e	(600 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ (ppm): 7,44 (m, 5H), 4,24 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,14 (m, 2H)
12g	(400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,9-4,0 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H)

Tabla complementaria 2:

	^1H -RMN
21b	(600 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ (ppm): 9,67 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,54 (a, 2H), 7,67 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,9 - 4,0 (m, 5H), 1,36 (d, 3H)
21c	(600 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ (ppm): 10,54 (a, 1H), 10,2 (a, 1H), 9,42 (a, 1H), 8,55 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 3,7-5,5 (m, 6H), 4,78 (s, 3H), 4,70 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,66 (t, 3H)

ES 2 584 702 T3

21d	600 MHz, DMSO-d ⁶ δ (ppm): 9,95 (a, 1H), 9,52 (a, 1H), 9,39 (a, 1H), 9,0 (a, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,0-3,5 (m, 5H), 1,3-1,9 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,91 (t, 3H)
21e	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 10,1 (a, 1H), 8,7 (a, 1H), 8,5 (a, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,1-4,2 (m, 5H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H)
21f	(600 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 9,82 (a, 2H), 8,5-9,5 (a, 2H), 7,87 (s, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (m, 4H)
21g	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 9,95 (a, 1H), 9,55 (a, 1H), 8,7-9,5 (a, 2H), 7,85 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,0 - 4,0 (m, 7H), 1,45 (d, 2H)

Tabla complementaria 3:

	¹ H-RMN
45b	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,25 (sa, 1H), 7,49-7,21 (m, 5H), 4,65 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,06-1,78 (m, 4H), 1,39-1,08 (m, 9H)
45c	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ ppm 12,93 (0 H, a. s), 7,92 - 8,00 (0 H, m), 7,48 - 7,57 (0 H, m), 7,24 - 7,48 (2 H, m), 5,46 (1 H, s), 4,62 - 4,72 (2 H, m), 3,52 - 3,73 (2 H, m), 1,41 (9 H, s)
45d	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 6,71 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,79-1,57 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 3H), 1,04-0,85 (m, 2H)

Tabla complementaria 4:

	¹ H-RMN
47b	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ ppm 7,46 (1 H, d, J=8,07 Hz), 6,68 (1 H, d, J=3,42 Hz), 6,57 - 6,63 (1 H, m), 4,92 - 5,09 (1 H, m), 2,68 (2 H, d, J=7,34 Hz), 2,38 (3 H, s), 1,38 (9 H, s)
	¹ H-RMN
47c	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,3 (a, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,64 - 2,70 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)
47d	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,28 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)
47e	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ ppm 7,63 (1 H, a. s), 7,51 (2 H, d), 7,40 - 7,47 (2 H, m), 6,99 (1 H, t), 4,90 (1 H, q, J=6,52 Hz), 2,54 - 2,69 (2 H, m), 1,36 (9 H, s)
47f	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,20 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)

Tabla complementaria 5:

	¹ H-RMN
51b	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,38 (a. s, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 5,82-5,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,65 (a. s, 3H), 1,38 (a. s, 9H)
51c	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,05 (a. s, 1H), 3,71-3,54 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H),

ES 2 584 702 T3

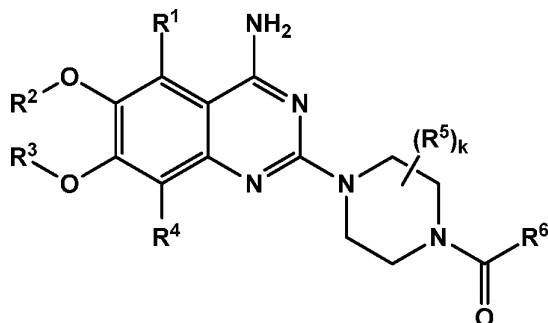
	1,71-1,63 (m, 5H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,84 (m, 5H)
51d	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 12,2 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 5,4-5,65 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,7-2,9 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)
51e	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,33 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,4-5,65 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 1,41 (s, 9H)

Tabla complementaria 6:

	¹ H-RMN
55l	(400 MHz, DMSO-d ⁶) δ (ppm): 7,80 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,73 (t, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 2H), 0,99-0,79 (m, 6H)
55°	(400 MHz, metanol-d ⁴) δ (ppm): 7,45-7,34 (m, 2H), 7,10-6,98 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,54-2,33 (m, 3H), 1,74 (quin, 2H)

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula I



(I)

o sal o estereoisómero del mismo, en la que

5 R¹ es hidrógeno o halógeno

R² es alquilo C₁-C₄;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁴ es halógeno, ciano o hidrógeno, en el que al menos uno de R¹ y R⁴ no es hidrógeno;

10 R⁵ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, fenilo y cicloalquilo C₃-C₆;

k es 0-3;

R⁶ es CH₂CHR⁷R⁸, o

R⁶ es CH=CHR⁹, en el que R⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o ciano; o

15 R⁶ es heteroarilo bicíclico que tiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S, carbociclo parcialmente insaturado o heterociclo parcialmente insaturado que tiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de amino, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; o

20 R⁶ es CH₂heterociclo que tiene de 4 a 7 átomos de anillo y 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, que está opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de fenilo, halógeno y alquilo C₁-C₆, o dos sustituyentes, tomados en combinación forman un anillo benzo opcionalmente sustituido con halógeno;

25 R⁷ es (CH₂)_pNR¹⁰R¹¹ o C(O)NR^A₂, en la que R^A se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, o NR^A₂ tomados en combinación forman un azaciclo de 4-6 miembros; p es 0 ó 1;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆; o

R⁸ es fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 R¹²; o

R⁸ es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituido con 0-2 grupos R¹³;

30 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales se seleccionan de alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclo de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de

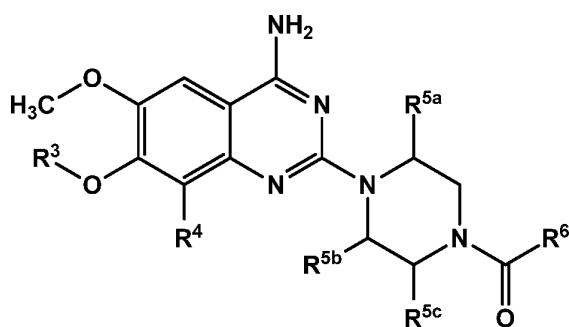
anillo seleccionados de N, O y S; o

NR¹⁰R¹¹, tomados en combinación forman un azaciclo saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 ó 2 grupos alquilo C₁-C₄;

5 R¹² se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, ciano, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄;

R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o halógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por la fórmula III



(III)

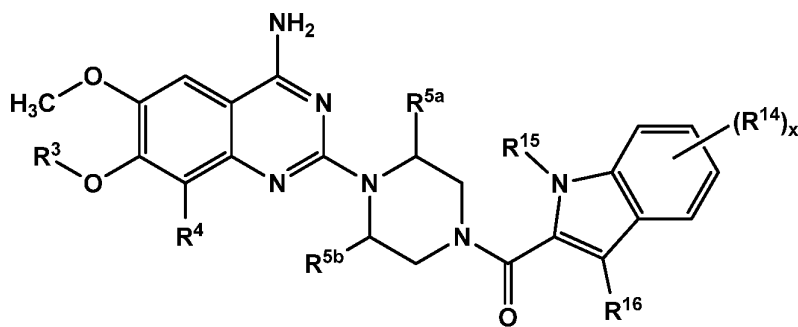
o sal del mismo,

10 en la que R^{5a} es hidrógeno, fenilo, alquilo C₁-C₄, metoxialquilo C₁-C₄;

R^{5b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R^{5c} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

15 o sal del mismo, en la que

R^{5a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o fenilo;

R^{5b} es hidrógeno o metilo;

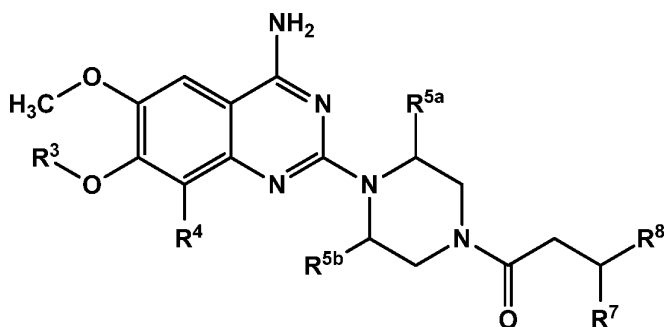
x es 0 ó 1;

R¹⁴ se selecciona independientemente en cada aparición de fluoro, cloro, hidroxilo, metoxilo y ciano;

20 R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R¹⁶ es hidrógeno o amino.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (V):



(V)

o sal del mismo, en la que

R^{5a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o fenilo; y

5 R^{5b} es hidrógeno o metilo.

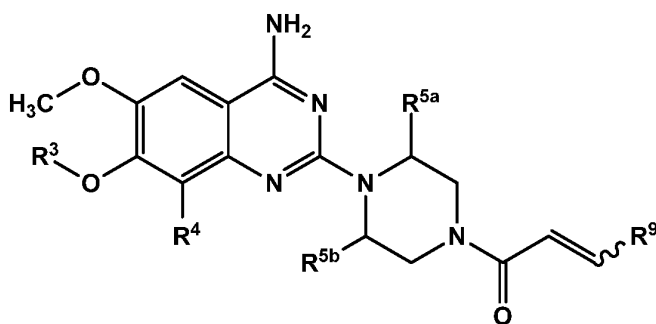
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (V), R⁷ es NR¹⁰R¹¹;

R⁸ es furilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₄, piridilo opcionalmente sustituido por fluoro, tienilo opcionalmente sustituido por cloro o alquilo C₁-C₄, o fenilo opcionalmente sustituido por ciano, halógeno, mono, di y trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, vinilo o etinilo;

10 R¹⁰ es hidrógeno o metilo; y

R¹¹ es hidrógeno, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con ciclopropilo, alcoxilo C₁-C₄ o heterociclo de 4-6 miembros que tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado de N, O y S; o NR¹⁰R¹¹, tomados en combinación, forman un azaciclo saturado de 4-6 miembros.

6. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (VI)



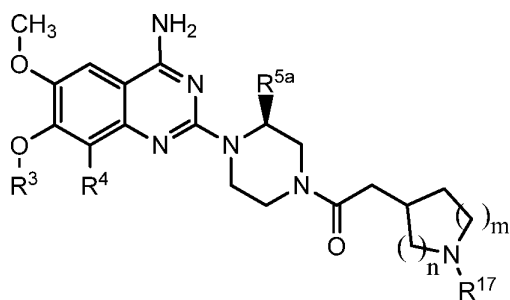
(VI)

15

o sal del mismo, en la que

R⁹ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido con ciano.

7. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que R^{17} es alquilo C_1 - C_4 ; y

n es 0 ó 1;

m es 0, 1 ó 2, en el que $n + m$ es 1, 2 ó 3; o una sal del mismo.

- 5 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- (1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metoximetil-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- 10 4-amino-2-[4-(3-ciclopropil-acriloil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-ciclobutil-propenona;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 15 4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo;
- 4-(3-[4-(4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propenil)-benzonitrilo;
- 1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopropil-propenona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 20 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(5,7-difluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 25 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;

- 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
 2-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
 (4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3-fenilpiperazin-1-il)(5-fluoro-1H-indol-2-il)metanona;
- 5 {4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-hex-5-in-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-ciclopentil-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona;
- 10 clorhidrato de 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan-2-il-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-furan-3-il-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiofen-2-il-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-tiofen-3-il-propan-1-ona;
- 15 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (R1 = H, R2 = 5-metil-tiofen-2-ilo);
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-m-tolil-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-p-tolil-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-etinil-fenil)-propan-1-ona;
- 20 3-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-fluorofenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-clorofenil)-propan-1-ona;
- 25 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-clorofenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-bromofenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2,4-difluorofenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-difluorometil-fenil)-propan-1-ona;
- 30 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona;
 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1-ona;

- clorhidrato de 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona
- 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 5 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometilfenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-fenil-butan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-4-piridin-4-il-butan-1-ona;
- 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
- 10 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometilfenil)-propan-1-ona;
- 4-{1-amino-3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-benzonitrilo;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometilfenil)-propan-1-ona;
- 15 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 4-(1-amino-3-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-3-oxopropil)-benzonitrilo;
- 4-(1-amino-3-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il}-3-oxo-propil)-benzonitrilo;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- 20 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propan-1-ona;
- 4-Amino-2-[4-(3-amino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;
- 4-amino-2-{4-[3-amino-3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-6,7-dimetoxi-quinazolin-8-carbonitrilo;
- 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(metilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;
- 25 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclohexil-3-(metilamino)propan-1-ona;
- 3-amino-1-[4-(4-amino-5-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-etilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-dimetilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- 30 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,3-difluoropropan-2-ilamino)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)-propan-1-ona;

- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilaminopropan-1-ona;
 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(etilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;
 5-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)-2-fluorobenzonitrilo;
- 5 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(5-clorotiofen-2-il)-3-(propilamino)propan-1-ona;
 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona;
 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxipropilamino)propan-1-ona;
 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;
- 10 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(azetidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
 4-(3-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(isopropilamino)-3-oxopropil)benzonitrilo;
 (1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-etilamino)-3-(4-fluoro-fenil)-propan-1-ona);
- 15 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-piperidin-1-il-propan-1-ona;
 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-3-(2-metoxi-etilamino)-propan-1-ona;
 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-isopropilamino-propan-1-ona;
- 20 (4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-3-oxopropil}-benzonitrilo;
 (4-{3-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-3-oxopropil}-benzonitrilo;
 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 25 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-metanona;
 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 30 [4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-metanona;
 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)etanona;
 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-azetidin-2-il-etanona;
 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(5-fenil-pirrolidin-2-il)-etanona;
- 35 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(2,3-dihidro-1H-isoidol-1-il)-etanona;
 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-piperidin-2-il-etanona;
 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-piperidin-3-il-etanona;

- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-etil-piperazin-1-il]-2-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-propil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 5 clorhidrato de 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-azetidín-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-piperidin-3-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-3-fenil-piperazin-1-il]-2-morfolin-2-il-etanona;
- 10 1-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-2-pirrolidin-2-il-etanona;
- 1-{4-[4-amino-8-fluoro-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-2-il]-piperazin-1-il}-2-piperidin-2-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il-etanona;
- 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-etanona;
- 15 1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3- d^3 -metilamino-3-fenil-propan-1-ona;
- clorhidrato de 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-3-(d^3 -metilamino)propan-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(1,1,2,2,2- d^5 -etilamino)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- 20 1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-5-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona;
- 1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 3-amino-1-(4-(4-amino-8-bromo-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona;
- 25 3-amino-1-(4-(4-amino-8-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(4-(2-(piperidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)quinazolin-8-carbonitrilo;
- 4-amino-1-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-3-fenil-butan-1-ona;
- 4-[4-(4-amino-8-fluoro-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butiramida
- y sales y estereoisómeros del mismo.
- 30 9. Composición farmacéutica que comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
10. Combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un segundo agente terapéuticamente activo.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en la modulación de la ruta alternativa del complemento.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por activación del complemento, en particular mediada por activación de la ruta alternativa del complemento.
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular asociada a la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentaria, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión de la vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, miocarditis, estados de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, SDRA, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, infartos y embolias pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso como medicamento.