

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 335**

51 Int. Cl.:

C07D 239/95	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/549	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 239/94	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2010 PCT/US2010/047430**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11028741**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10754824 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2473487**

54 Título: **Quinazolinas como inhibidores de los canales iónicos de potasio**

30 Prioridad:

03.09.2009 US 239452 P

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

19.04.2017

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, JAMES A.;
LLOYD, JOHN;
FINLAY, HEATHER;
JIANG, JI;
NEELS, JAMES;
DHONDI, NAVEEN KUMAR;
GUNAGA, PRASHANTHA;
BANERJEE, ABHISEK y
ADISECHAN, ASHOKKUMAR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 609 335 T3

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

DESCRIPCIÓN

Quinazolinas como inhibidores de los canales iónicos de potasio

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona quinazolinas útiles como inhibidores de la función del canal de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de los canales de K^+ dependientes de voltaje, más especialmente inhibidores de los canales $K_v1.5$ (que se ha vinculado a la corriente I_{Kur} de K^+ rectificadora tardía de activación ultrarrápida) y/o los canales $K_v1.3$ y/o los canales $K_v1.1$) y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. La presente invención además proporciona tales compuestos para usar en el tratamiento y la prevención de arritmias, trastornos asociados a la I_{Kur} y otros trastornos mediados por la función de los canales iónicos.

15 **Antecedentes de la invención**

Se cree que la corriente de K^+ rectificadora tardía de activación ultrarrápida (I_{Kur}) representa el homólogo nativo de un canal de potasio clonado designado $K_v1.5$ y, aunque está presente en la aurícula humana, parece estar ausente en el ventrículo humano. Además, dada la rapidez de su activación y la limitada inactivación lenta, se cree que la I_{Kur} contribuye significativamente a la repolarización en la aurícula humana. En consecuencia, un bloqueante específico de I_{Kur} , que es un compuesto que bloquea $K_v1.5$, superaría el inconveniente de otros compuestos prolongando la refractariedad retardando la repolarización en la aurícula humana sin producir los retrasos en la repolarización ventricular subyacentes a la arritmogénesis después de las despolarizaciones y el síndrome de QT largo adquirido observados durante el tratamiento con los agentes antiarrítmicos actuales de clase III (Los agentes antiarrítmicos de clase III son fármacos que producen una prolongación selectiva de la duración del potencial de acción sin una depresión cardíaca significativa).

Se ha demostrado que existen anomalías inmunorreguladoras en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide crónica, la diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, la enfermedad inflamatoria del intestino, la cirrosis biliar, la uveítis, la esclerosis múltiple y otros trastornos tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el penfigoide ampolloso, la sarcoidosis, la psoriasis, la ictiosis, la oftalmopatía de Graves y el asma. Aunque las patogenias subyacentes de cada una de estas afecciones pueden variar, tienen en común la aparición de diversos autoanticuerpos y linfocitos autorreactivos. Tal autoreactividad puede deberse, en parte, a una pérdida de los controles homeostáticos bajo los cuales funciona el sistema inmunológico normal. De forma similar, después de un trasplante de médula ósea o de un órgano, los linfocitos reconocen los antígenos de tejido extraño y comienzan a producir mediadores inmunes que dan lugar al rechazo del injerto o al rechazo injerto contra huésped.

Un resultado final de un proceso autoinmune o de rechazo es la destrucción tisular provocada por las células inflamatorias y los mediadores que liberan. Los agentes antiinflamatorios tales como los AINE actúan principalmente bloqueando efecto o la secreción de estos mediadores pero no hacen nada para modificar la base inmunológica de la enfermedad. Por otro lado, los agentes citotóxicos, tales como la ciclofosfamida, actúan de un modo no específico en el que se cortan las respuestas tanto normal como autoinmune. De hecho, los pacientes tratados con tales agentes inmunosupresores no específicos son tan propensos a sucumbir a la infección como a la enfermedad autoinmune.

La ciclosporina A, que se aprobó por la FDA de EE.UU. en 1983, es, actualmente el principal fármaco usado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados. En 1993, la FDA de EE.UU. aprobó el fármaco FK-506 (PROGRAF®) para la prevención del rechazo en el trasplante de hígado. La ciclosporina A y el FK-506 actúan inhibiendo la movilización del sistema inmune del cuerpo de su vasto arsenal de agentes protectores naturales para rechazar la proteína extraña del trasplante. En 1994, la FDA de EE.UU. aprobó la Ciclosporina A para el tratamiento de la psoriasis grave y las agencias reguladoras europeas la han aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica. Aunque estos agentes son eficaces en la lucha contra el rechazo de los trasplantes, se sabe que la ciclosporina A y el FK-506 provocan varios efectos secundarios indeseados incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y molestias gastrointestinales. Por lo tanto, todavía queda por desarrollar un inmunosupresor selectivo sin estos efectos secundarios. Los inhibidores de los canales de potasio como se describen en el presente documento prometen ser una solución a este problema, ya que los inhibidores de $K_v1.3$, por ejemplo, son inmunosupresores. Véase Wulff y col., "Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders," *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 6(5):640-647 (Sep. 2003); Shah et al., "Immunosuppressive effects of a $K_v1.3$ inhibitor," *Cell Immunol.*, 221(2):100-106 (Feb. 2003); Hanson et al., "UK-78,282, a novel piperidine compound that potently blocks the $K_v1.3$ voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation," *Br. J. Pharmacol.*, 126(8):1707-1716 (Abr. 1999).

Los inhibidores de $K_v1.5$ y de otros canales $K_v1.x$ estimulan la motilidad gastrointestinal. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos de la motilidad tales como la esofagitis por reflujo. Véase Frey et al., "Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine," *Neurogastroenterol. Motil.*, 12(6):509-516 (Dic. 2000); Hatton et al., "Functional and molecular

expression of a voltage-dependent K(+) channel (K_v1.1) in interstitial cells of Cajal," J. Physiol., 533(Pt 2):315-327 (Jun. 1, 2001); Vianna-Jorge y col., "Shaker-type K_v1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system," Br. J. Pharmacol., 138(1):57-62 (Jan. 2003); Koh et al., "Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle," J. Physiol., 515(Pt. 2):475-487 (Mar. 1, 1999).

Los inhibidores de K_v1.5 relajan el músculo liso de las arterias pulmonares. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles para tratar la hipertensión y por otro lado para mejorar la salud vascular. Véase Davies et al., "Kv channel subunit expression in rat pulmonary arteries," Lung, 179(3):147-161 (2001), Epub. Feb. 4, 2002; Pozeg et al., "In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel K_v1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats," Circulation, 107(15):2037-2044 (Apr. 22, 2003), Epub. Abr. 14, 2003.

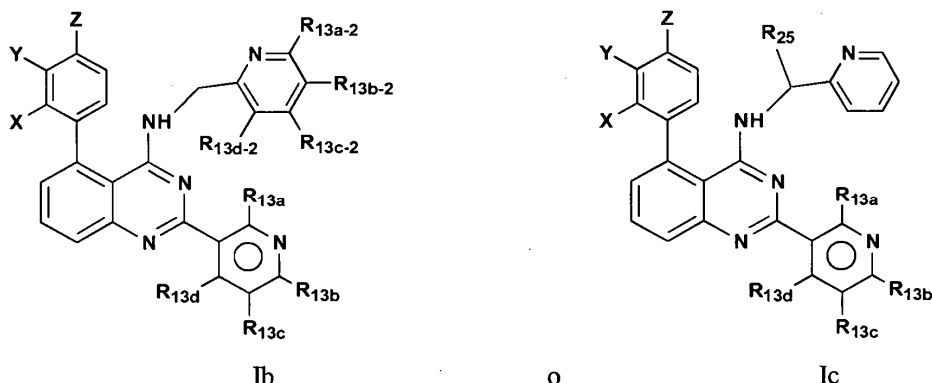
Los inhibidores de K_v1.3 aumentan la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la diabetes. Véase Xu et al., "The voltage-gated potassium channel K_v1.3 regulates peripheral insulin sensitivity," Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101(9):3112-3117 (Mar. 2, 2004), Epub. Feb. 23, 2004; MacDonald et al., "Members of the K_v1 and K_v2 voltage-dependent K(+) channel families regulate insulin secretion," Mol. Endocrinol., 15(8):1423-1435 (Aug. 2001); MacDonald et al., "Voltage-dependent K(+) channels in pancreatic beta cells: role, regulation and potential as therapeutic targets," Diabetologia, 46(8):1046-1062 (Aug. 2003), Epub. Jun. 27, 2003.

Se cree que la estimulación de K_v1.1 reduce la actividad de las convulsiones mediante la hiperpolarización de neuronas. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de las convulsiones, incluyendo las convulsiones asociadas a la epilepsia y otras enfermedades neurológicas. Véase Rho et al., "Developmental seizure susceptibility of kv1.1 potassium channel knockout mice," Dev. Neurosci., 21(3-5):320-327 (Nov. 1999); Coleman et al., "Subunit composition of K_v1 channels in human CNS," J. Neurochem., 73(2):849-858 (Aug. 1999); Lopantsev et al., "Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit K_v1.1," Epilepsia, 44(12):1506-1512 (Dec. 2003); Wickenden, "Potassium channels as anti-epileptic drug targets," Neuropharmacology, 43(7):1055-1060 (Dic. 2002).

La inhibición de los canales K_v1.x mejora la cognición en modelos animales. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en la mejora de la cognición y/o el tratamiento de trastornos cognitivos. Véase Cochran et al., "Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K⁺-channels," Eur. J. Neurosci., 14(9):1455-1463 (Nov. 2001); Kourrich y col., "Kaliotoxin, a K_v1.1 and K_v1.3 channel blocker, improves associative learning in rats," Behav. Brain Res., 120(1):35-46 (Abr. 8, 2001). El documento US2004/248890 describe quinazolina para usar como moduladores de canales iónicos.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos acíclicos y compuestos relacionados que tienen la estructura general de fórmula (I/b) o (I/c):



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o sal de los mismos en las que X, Y, Z, R_{13a-d}, R_{13a-2-d-2} y R₂₅ se definen a continuación.

Al menos un compuesto descrito en el presente documento se proporciona para usar tratando (incluyendo aliviar) o previniendo arritmias, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos gastrointestinales (tales como esofagitis por reflujo o un trastorno de la motilidad), enfermedad inflamatoria o inmunológica (tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diabetes, trastornos cognitivos, migrañas, epilepsia, hipertensión, o tratando afecciones asociadas a la I_{Kur} o controlando la frecuencia cardíaca.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales composiciones pueden comprender, además, uno o más agente o agentes adicionales. Por ejemplo, al menos otro agente antiarrítmico (tal como sotalol, dofetilida, diltiazem o verapamilo), o al menos un bloqueante de los canales de calcio, o al menos un agente antiplaquetario (tal como clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetroban y aspirina), o al menos un agente antihipertensor (tal como un bloqueante beta adrenérgico, inhibidor de la ACE (por sus siglas en inglés) (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril o lisinopril), antagonista de la A II, antagonista de ET, antagonista doble de ET/A II, o inhibidor de la vasopepsidasa (por ejemplo omapatrilat o gemopatrilat)), o al menos un agente antitrombótico/antitrombolítico (tal como tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como razaxaban), inhibidores del factor XIa o inhibidores de la trombina), o al menos un anticoagulante (tal como warfarina o una heparina), o al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 o ZD-4522), o al menos un agente antidiabético (tal como biguanida o una combinación biguanida/gliburida), o al menos un mimético tiroideo, o al menos un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (tal como espironolactona o eplerinona) o al menos un glucósido cardíaco (tal como digitalis u ouabaina).

DEFINICIONES

Los términos “alc” o “alquilo” se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o cualquier subconjunto de los anteriores. La expresión “alquilo sustituido” se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), ariol (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término “alqueno” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono (bien cis o bien trans), tal como eteno. La expresión “alqueno sustituido” se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), ariol (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término “arilo” se refiere a grupos aromáticos homocíclicos (es decir, hidrocarburo) que contienen grupos de anillos mono-, bi- o tricíclicos, tales como los que tienen de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. El fenilo es un ejemplo de un grupo arilo. La expresión “arilo sustituido” se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, donde opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

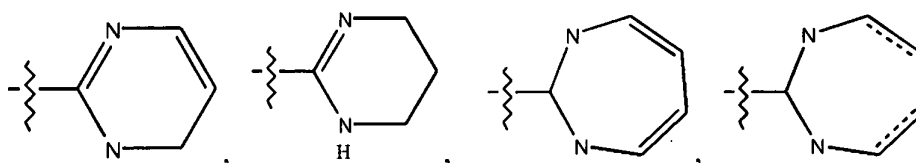
El término “cicloalquilo” se refiere a grupos de anillos mono-, bi- o trihomocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, de forma respectiva, completamente saturados y parcialmente insaturados. Los anillos de los grupos cicloalquilo multi-anillo pueden estar condensados, formando puentes y/o unidos a través de una o más uniones espiro. La expresión “cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), ariol (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

Los términos “halógeno” y “halo” se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

Las frases “heterociclo”, “heterocíclico”, “grupo heterocíclico” o “heterociclo-” se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o parcial o completamente insaturados, incluyendo grupos aromáticos (“heteroarilo”) o no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros o tricíclicos de 10 a 20 miembros, tales como, en ciertas realizaciones un anillo monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3 a 10 átomos de anillo), que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los heteroátomos pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o

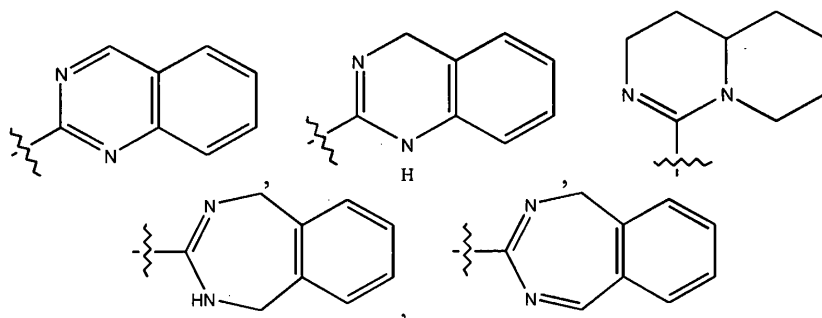
sistema de anillos. Los anillos de los heterociclos multi-anillo pueden estar condensados, formando puentes y/o unidos a través de una o más uniones espiro.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolino, imidazolidino, oxazolilo, oxazolidino, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidino, isotiazolilo, isotiazolidino, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopirrolidino, 2-oxazepino, azepino, 4 piperidono, piridilo, pirazino, pirimidino, piridazino, triazino, tetrahidropirano, tetrazolo, triazolilo, morfolino, tiomorfolino, sulfóxido de tiomorfolino, sulfona de tiomorfolino, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno,



y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotieno, quinuclidino, quinolino, tetra-hidroisoquinolino, isoquinolino, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurano, dihidrobenzofurano, cromonilo, coumarinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridino (tal como furo[2,3-c]piridino, furo[3,2-b]piridino) o furo[2,3-b]piridino), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo, azabicycloalquilo (tal como 6-azabicyclo[3.2.1]octano), azaespiroalquilo (tal como 1,4 dioxo-8-azaespiro[4.5]decano), imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridinilo (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo), y hexahidroimidazopiridinilo (tal como 1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),



y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolino, acridino, fenantridino, xantenilo y similares.

Las expresiones “heterociclo sustituido”, “heterocíclico sustituido”, “grupo heterocíclico sustituido” y “heterociclo sustituido” se refieren a grupos heterociclo, heterocíclicos y heterociclos sustituidos con uno o más seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alqueno, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, cuando opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

El término “alcanilo” se refiere a un grupo alquilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se describe anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-alquilo). De forma similar, el término “arilo” se refiere a cualquier grupo arilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se describe anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-arilo).

A lo largo de la memoria descriptiva pueden escogerse grupos y sustituyentes de los mismos proporcionando restos y compuestos estables.

Los compuestos descritos en el presente documento forman sales o solvatos que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto descrito en el presente documento se entiende que incluye referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término “sal” o “sales”, como se emplea en el presente documento, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos.

Además, cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene tanto un resto básico como un resto ácido pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen dentro del término “sal” o “sales” tal como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto básico pueden formar sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinato, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto ácido pueden formar sales con diversas bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas), tales como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina, y similares.

Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Además, los compuestos descritos en el presente documento, después de su preparación, preferentemente se aíslan y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % del compuesto descrito en el presente documento (compuesto “sustancialmente puro”), que después se usa o se formula como se ha descrito en el presente documento. Tales compuestos “sustancialmente puros” descrito en la presente memoria descriptiva también se contemplan en la presente memoria descriptiva como parte de la presente invención.

En la medida que los compuestos descritos en el presente documento, y las sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y las formas diaestereoméricas se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados.

Las frases “que incluye”, “tal como”, “por ejemplo” y similares pretenden hacer referencia a realizaciones a modo de ejemplo y no limitar el alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib) y (Ic)

- de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilo de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilo de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₆, -OCONR₂₄R₂₄, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₄R₂₄, -COR₂₄, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; o
- dos R₂₄ se toman junto con los átomos a los que están unidos formando un anillo cíclico, en los que el anillo cíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{24a} y conteniendo opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- m es 0 a 4; y
n es 1 a 4;

con la condición de que X, Y, Z, R_{13a}, R_{13b}, R_{13d}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2} y R_{13d-2} no sean todos H cuando R_{13c} es -C(=O)N(C₂H₄OCH₃)₂, -SO₂N(C₂H₄OH)₂.

- 60 En una realización más, se proporcionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib.

Todavía en otra realización más, se proporcionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en las que:

65

X es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, -CO₂R₁₁ o -NR₁₁R₁₂;

- R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₄R₂₄, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

- 30 En una realización, se proporcionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que:

- X es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;
 Y es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;
- 35 Z es H, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;
- R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄ en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 50 R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 65 R_{13c} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₂₆, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -

- NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el cicloalquilo, alqueno, alcoxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 5 R_{13c-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 10 R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 15 R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 20 R₁₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 25 R_{14a} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 30 R₂₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 35 R_{24a} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 40 R₂₅ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- 45 R₂₆ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

50 En otra realización, se proporcionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que

X es H, F, Cl, Br, I o alcoxilo C₁₋₁₀;

Y es H, F, Cl, Br, I o alcoxilo C₁₋₁₀;

Z es H, Cl, Br, I, alcoxilo C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

55 R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -CONR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄ en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

60 R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CONR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

65

- 5 R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 10 R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 15 R_{13c} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 20 R_{13c-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 25 R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -CONR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₄ y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 30 R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -CONR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₄ y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 35 R₁₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 40 R_{14a} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 45 R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 50 R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 55 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- 60 R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.
- 65

En otra realización más, se proporcionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que

- 5 X es H, F, Cl, Br, I o alcoxi C₁₋₁₀;
 Y es H, F, Cl, Br, I o alcoxi C₁₋₁₀;
 Z es H, Cl, Br, I o alcoxi C₁₋₁₀;
- 10 R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀ o -CN, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 15 R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₄ y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 20 R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 25 R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 30 R_{13c} es independientemente H, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₄ y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 35 R_{13c-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 40 R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₄ y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 45 R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀ o -CN, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 50 R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 55 R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 60 R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋

- 10, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 5 R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 10 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- 15 R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.
- 20 En una realización, se proporcionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que
- X es H o alcoxi C₁₋₁₀;
Y es H o alcoxi C₁₋₁₀;
Z es H o alcoxi C₁₋₁₀;
- 25 R_{13a}, en cada aparición, es independientemente H o -CN;
R_{13a-2}, en cada aparición, es independientemente H, F, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en los que el alquilo, cicloalquilo y alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};
R_{13b}, en cada aparición, es independientemente H, alcoxi C₁₋₁₀, -CN, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄;
- 30 R_{13b-2}, en cada aparición, es independientemente H o F;
R_{13c}, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 35 R_{13c-2}, R_{13d} y R_{13d-2} son H;
R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 40 R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 45 R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 50 R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 55 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- 60 R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.
- 65

En otra realización, se proporcionan compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que

- 5 X, Y, Z, R_{13a}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d} y R_{13d-2} son H;
 R_{13b}, en cada aparición, es independientemente H, alcoxi C₁₋₁₀ o -CN, -NR₁₄R₁₄;
 R_{13c}, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -CONR₁₄R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el cicloalquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 10 R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 15 R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 20 R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 25 R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 30 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- 35 R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

- 40 En otra realización, los compuestos, enantiómeros, diaestereómeros, tautómeros, o sales de los mismos, de la presente invención se seleccionan de los compuestos que se ejemplifican en los Ejemplos, preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, más preferentemente los ejemplos 7 y 32, incluso más preferentemente, el Ejemplo 7.

- 45 En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7.

- 50 En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, y al menos un otro agente terapéutico, por ejemplo agentes antiarrítmicos, bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensores, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y glucósidos cardíacos.

- 55 En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, y al menos un otro agente terapéutico, por ejemplo sotalol, dofetilida, diltiazem, verapamilo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetroban, aspirina, un bloqueante beta adrenérgico, un inhibidor de la ACE, un antagonista de A II, un antagonista de ET, un antagonista doble de ET/A II, un inhibidor de la vasopeptidasa, tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, un inhibidor del factor VIIa, un inhibidor del factor Xa, un inhibidor del factor XIa, un inhibidor de la trombina, warfarina, una heparina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104, ZD-4522, una biguanida, una combinación de biguanida/gliburida,
- 60 espirolactona, eplerinona, digitalis y ouabaína.
- 65

En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, y al menos un otro agente terapéutico, por ejemplo

5 captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, omapatrilat, gemopatrilat y razaxaban.

En una realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105,

10 incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar tratando o previniendo la arritmia.

En otra realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105,

15 incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar tratando o previniendo la arritmia supraventricular, por ejemplo fibrilación auricular y aleteo auricular,

En una realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105,

20 incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar controlando la frecuencia cardíaca.

En otra realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105,

25 incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar tratando afecciones asociadas a la I_{Kur} , por ejemplo trastornos gastrointestinales, tales como esofagitis por reflujo y un trastorno de la motilidad, enfermedades inflamatorias y/o inmunológicas, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; diabetes; trastornos cognitivos; migrañas; epilepsia e hipertensión,.

La invención puede realizarse en otras formas específicas sin desviarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención también abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento, definiéndose la invención solamente por las reivindicaciones adjuntas. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización puede

30 combinarse con todos y cada uno de los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante número de formas conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones de las mismas tal como las aprecian los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un

40 disolvente o mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. En ocasiones esto requerirá juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular por encima de otro con el fin de obtener un compuesto de la invención deseado.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos más adelante, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se escogen para ser

50 condiciones convencionales para dicha reacción, que un experto en la materia reconocerá fácilmente. Las restricciones de los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de la reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse procedimientos alternativos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y los ejemplos de trabajo, así como los procedimientos relevantes publicados en la bibliografía que se usan por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección de los grupos funcionales en los procesos siguientes pueden llevarse a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3a Ed., Wiley (1999)). Los procedimientos generales de síntesis orgánicas y las transformaciones de grupos funcionales se encuentran en: Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity,

60

65

5 Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); March, J., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4a Ed., Wiley & Sons, Nueva York, NY (1992); Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations, 1a Ed., Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1989); y las referencias contenidas en los mismos.

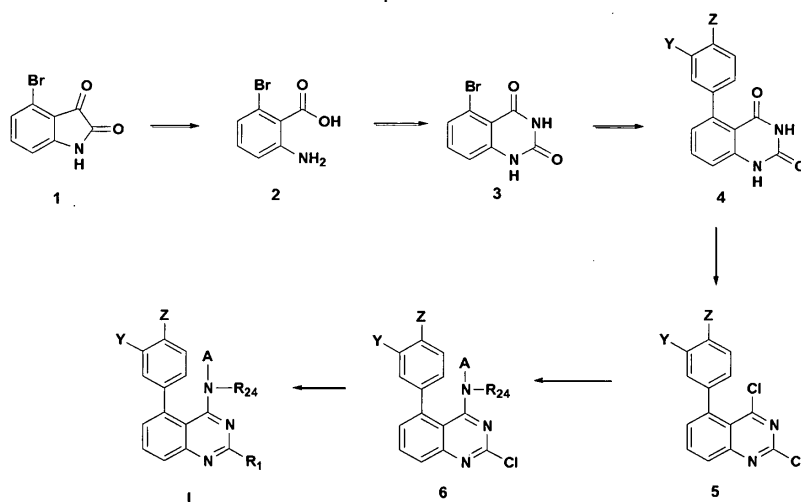
10 Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de la reacción. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse con facilidad por un experto en la materia usando métodos conocidos. Para todos los esquemas y compuestos descritos a continuación Z e Y son como se ha descrito para un compuesto de Fórmula (Ib) o (Ic). A es H, R₁ es piridina sustituida por R_{13a}-R_{13d} como en la fórmula (Ib) o (Ic). R₂₄ es bien CH₂-piridina sustituida por R_{13a-2}-R_{13d-2} (como en la Fórmula Ib) o bien CH(R₂₅)-piridina (como en la Fórmula Ic).

15 Las siguientes son las definiciones de los símbolos usados a lo largo de los Esquemas 1 a 3 y en los ejemplos:

15 Me = Metilo
 Et = Etilo
 Pr = Propilo
i-Pr = Isopropilo
 20 Bu = Butilo
i-Bu = Isobutilo
t-Bu = *terc*-butilo
 Ph = Fenilo
 Bn = Bencilo
 25 Boc = *terc*-butiloxicarbonilo
 AcOH u HOAc = ácido acético
 AlCl₃ = cloruro de aluminio
 CH₂Cl₂ = Diclorometano
 CH₃CN o CAN = Acetonitrilo
 30 CDCl₃ = deutero-cloroformo
 CHCl₃ = Cloroformo
 mCPBA o m-CPBA = ácido *meta*-cloroperbenzoico
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 DCM = Diclorometano
 35 DEA = Dietilamina
 DIC = Diisopropilcarbodiimida
 dil = diluido
 DIPEA o base de Hunig = Diisopropiletilamina
 DME = 1,2-dimetoxietano
 40 DMF = Dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 ADNc= ADN complementario
 EDC = *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
 EDTA = ácido etilendiaminotetraacético
 45 Et₃N o TEA = Trietilamina
 EtOAc = acetato de etilo
 Et₂O = Éter dietílico
 EtOH = Etanol
 eq = equivalentes
 50 HCl = ácido clorhídrico
 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
 HAUT = (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
 H₂SO₄ = ácido sulfúrico
 K₂CO₃ = carbonato potásico
 55 KOAc = acetato potásico
 K₃PO₄ = fosfato potásico
 GS = Grupo saliente
 LiOH = hidróxido de litio
 MeOH = metanol
 60 min = minuto o minutos
 MgSO₄ = sulfato magnésico
 MsOH o MSA = ácido metilsulfónico
 NaCl = cloruro sódico
 NaH = hidruro sódico
 65 NaHCO₃ = bicarbonato sódico
 Na₂CO₃ = carbonato sódico

- NaOH = hidróxido sódico
 Na₂SO₃ = sulfito sódico
 Na₂SO₄ = sulfato sódico
 NH₃ = Amoníaco
 5 NH₄Cl = cloruro de amonio
 NH₄OH = hidróxido de amonio
 Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II)
 Pd/C = paladio sobre carbón
 Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
 10 Ph₃PCl₂ = dicloruro de trifenilfosfina
 Pd(TRIFENILFOSFINO)₂Cl₂ = cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II)
 GP = grupo protector
 POCl₃ = oxiclورو de fósforo
 i-PrOH o IPA = Isopropanol
 15 PS = Poliestireno
 PyBOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
 PyBrop = Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino fosfonio
 SiO₂ = óxido de silicio
 SnCl₂ = cloruro de estaño (II)
 20 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 TOSMIC = Isocianuro de toluenosulfonilmetilo

Esquema 1

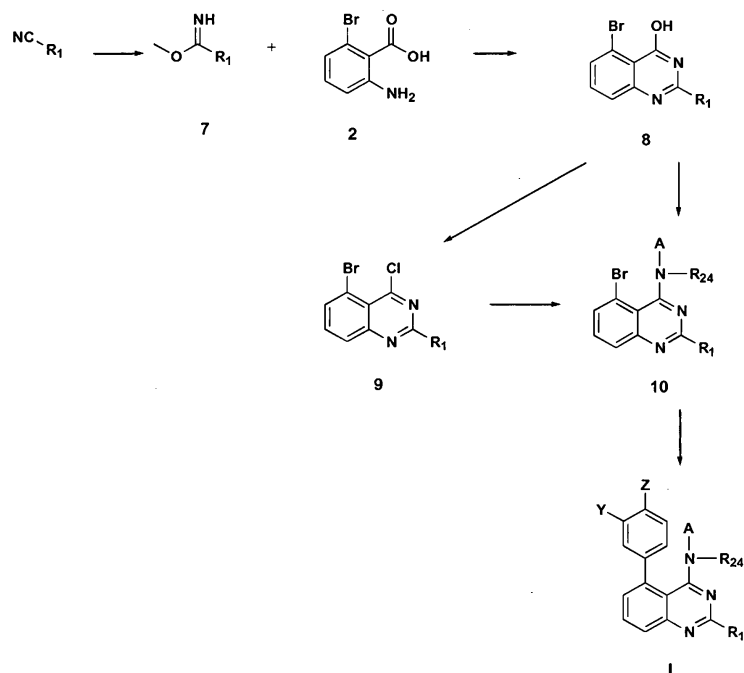


25

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1. La 4-bromoindolin-2,3-diona disponible en el mercado puede hidrolizarse a 2-amino-6-bromobenzamida seguido de condensación con isocianato de sodio para formar 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona. Los protocolos incluyen, pero no se limitan a, acoplamiento cruzado mediado por paladio entre 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona y el ácido arilborónico o éster para formar el intermedio quinazolina-2,4(1H,3H)-diona 5-sustituida. La conversión en la correspondiente dicloro quinazolina y el desplazamiento secuencial en la posición 4 seguido del acoplamiento cruzado mediado por un metal de transición o el desplazamiento del cloruro C₂ forma compuestos I como se ha descrito.

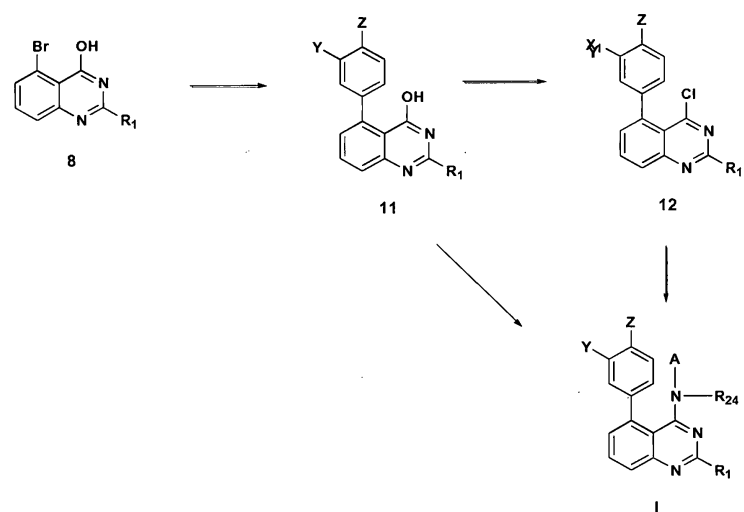
35

Esquema 2



- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse también de acuerdo con el Esquema 2. La formación de carbimidato de metilo a partir del correspondiente nitrilo y la posterior condensación con 2-amino-6-bromobenzamida proporciona compuestos de fórmula 8. La posterior conversión de 8 en el intermedio 9 4-cloroquinazolina y el desplazamiento del cloruro proporciona 5-bromoquinazolina 10. Los compuestos de fórmula 10 pueden obtenerse directamente a partir de 8 utilizando reactivos de acoplamiento, por ejemplo pero no limitado a, PyBOP en disolventes adecuados. Los protocolos incluyen pero no se limitan a acoplamiento cruzado mediado por paladio entre la quinazolina 10 y un ácido o éster arilborónico adecuados para obtener los compuestos de fórmula I.

Esquema 3



- 15
- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula I también pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 3. Los compuestos de fórmula 8 pueden someterse a condiciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo, pero no limitado a, acoplamiento cruzado mediado por paladio de ácidos o ésteres arilborónicos, seguido de la posterior conversión al intermedio quinazolina 12 y el desplazamiento del grupo cloro C4 obteniendo compuestos de Fórmula I.

- 25 Debe reconocerse que los esquemas anteriores son solo ilustraciones de algunas vías de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Los detalles experimentales para la síntesis de diversos ejemplos específicos de la presente invención se describirán adicionalmente en los ejemplos expuestos a continuación. Las manipulaciones adicionales de los grupos funcionales de los compuestos obtenidos en los esquemas anteriores

usando métodos conocidos en la técnica deberán proporcionar compuestos adicionales de la presente invención.

Ejemplos

- 5 Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención y no están destinados a limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados normales y habituales a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

10 Métodos generales

Los siguientes métodos se usaron en los Ejemplos de trabajo, excepto donde se indique lo contrario.

- 15 Los métodos analíticos de HPLC y HPLC/EM empleados en la caracterización de los ejemplos son como sigue:

La HPLC/EM analítica de fase inversa se realizó en sistemas Shimadzu LC10AS acoplados a espectrómetros de masas Waters ZMD (métodos A-C, E y F) o el sistema Waters AQUITY® acoplado a un espectrómetro de masas Waters MICROMASS® ZQ (método D). La CL analítica quiral se realizó en un instrumento Berger Analytical SFC (método G).

20 Método A:

25 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min, con 3 min a 100 % de B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;
 Caudal: 5 ml/min;
 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo;
 Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua;

30 Método B:

35 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min mantenidos al 100 % de B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: Xbridge fenilo 4,6 x 150 mm;
 Caudal: 1 ml/min;
 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo;
 Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua;

40 Método C:

45 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 4 min, con 1 min mantenido al 100 % de B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 50 mm;
 Caudal: 4 ml/min;
 Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 90 % de agua, 10 % de metanol;
 Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 90 % de metanol, 10 % de agua.

50 Método D:

55 Gradiente lineal del 2 al 98 % de B durante 1 min, con 0,5 min de tiempo de retención al 98 % de B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm;
 Caudal: 0,8 ml/min;
 Disolvente A: 0,05 % de TFA, 100 % de agua;
 Disolvente B: 0,05 % de TFA, 100 % de ACN;

Método E:

60 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 4 min, con 1 min tiempo de retención al 100 % de B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: Ascentis Express 4,6 x 50 C18 a 45 °C;
 Caudal: 4 ml/min;
 Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 5 % de ACN, 95 % de agua;
 Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 95 % de ACN, 5 % de agua.

Método G:

- 5 Isocrático 80/20 de CO₂/MeOH que contiene un 0,1 % de DEA;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: CHIRALPAK® AC, 250 x 4,6 mm, 10 µM;
 Caudal: 3,0 ml/min.

Los métodos de HPLC preparativa empleados en la purificación de los ejemplos son como sigue:

10 Método H:

- 15 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min tiempo de retención al 100 % de B;
 Bombas binarias Shimadzu LC-8A;
 Espectrómetro de masas Waters ZQ usando el software Waters Masslynx 4.0 SP4 EM;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: Waters SunFire 19 x 100 mm 5 µm C18;
 Caudal: 20 ml/min;
 Registro de picos desencadenados por espectrometría de masas;
 20 Disolvente A: 0,1 % de TFA, 10 % de ACN, 90 % de agua;
 Disolvente B: 0,1 % de TFA, 90 % de ACN, 10 % de agua.

Método I:

- 25 Gradiente lineal del 20 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min tiempo de retención al 100 % de B;
 Bombas binarias Shimadzu LC-8A;
 Detector de UV Shimadzu SPD-20A;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna AXIA 21,1 x 100 mm 5 µm C18;
 Caudal: 20 ml/min;
 30 Registro de picos desencadenados por absorbancia UV;
 Disolvente A: 0,1 % de TFA, 10 % de MeOH, 90 % de agua;
 Disolvente B: 0,1 % de TFA, 90 % de MeOH, 10 % de agua.

Método K:

- 35 Isocrático 80/20 de CO₂/CH₃OH que contiene un 0,1 % de DEA;
 Instrumento Berger Multigram II SFC;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: CHIRALPAK® AD-H 250 x 21 cm ID, 5 µM;
 40 Caudal: 65 ml/min;
 Registro de picos desencadenados por absorbancia UV.

Los métodos analíticos adicionales de HPLC y HPLC/EM empleados en la caracterización de los Ejemplos son como sigue:

45 Método M:

- 50 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;
 Caudal: 5 ml/min;
 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol;
 Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.

55 Método O:

- 60 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: CHROMOLITH® SpeedROD C18 4,6 x 30 mm;
 Caudal: 5 ml/min;
 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol;
 Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método Q:

- 65 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;

ES 2 609 335 T3

Visualización UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;
Caudal: 5 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 90 % de agua, 10 % de metanol,
5 Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método S:

10 Gradiente lineal del 40 al 95 % de B durante 3 min con 1 min tiempo de retención al 95 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Atlantis dC18 C18 50 x 4,6 mm - 5 µm;
Caudal: 1,5 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM en agua;
Disolvente B: acetonitrilo.

Método T:

20 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector usando Agilent chemstation y usando software
Chemstation B.04.01 (482), con fuente de ionización ESI solo en Modo positivo.
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Agilent Zorbax SB C18 4,6 x 50 mm 5 µm
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0,2/100,3/0.
Caudal: 5,0 ml/min;
25 Tampón: 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua.
Fase móvil A: Tampón: Metanol: 90:10
Fase móvil B: Tampón: Metanol: 10:90

Método U:

30 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Chromolith SpeedROD C18 4,6 x 30 mm;
Caudal: 5 ml/min;
35 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol;
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método V:

40 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 1,5 min, con 1,7 min de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector usando Agilent chemstation y usando software
Chemstation B.04.01 (482); con fuente de ionización ESI tanto en modo Positivo como Negativo.

45 Visualización UV a 220 nm;
Columna: Waters Xbridge Phenyl 4,6 x 30 mm 3,5 µm
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0, 1,5/100, 3,2/100, 3,6/0, 4,0/0
Caudal: 1,8 ml/min;
Tampón: Formiato amónico 10 mM en agua.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 98:02
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 02:98

Método W:

55 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2,50 min, con 0,5 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector usando Agilent chemstation y usando software
Chemstation B.04.01 (482) con fuente de ionización en multimodo, tanto en modo Positivo como Negativo.

60 Visualización UV a 220 nm;
Columna: Merck Puroshpere @ Star RP-18 4 x 5 mm, 3µ
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0, 2,0/100, 2,5/100, 3,0/0, 3,5/0
Caudal: 2,5 ml/min;
Tampón: acetato amónico 20 mM en agua.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 90:10
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 10:90

Método X:

65 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;

ES 2 609 335 T3

Visualización UV a 220 nm;
Columna: Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm;
Caudal: 5 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 90 % de agua, 10 % de metanol,
5 Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método Y:

10 La HPLC/EM analítica de fase inversa se realizó en sistemas de la serie Agilent 1200 acoplado a un DADetector, espectrómetro de masas Ion-Trap 6330, 1200 ELSD (Agilent) usando software Agilent chemstation & Brooker 4.0 Build 234 en modo tanto Positivo como Negativo.

15 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 1,2 min, con 1,8 min tiempo de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Ascentis Express C18 2,1 x 50 mm, 2,7u
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0, 1,2/100, 3,0/100, 3,4/0, 4,0/0
Caudal: 1,0 ml/min;
20 Tampón: Formiato amónico 10 mM en agua.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 98:02
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 02:98

Método Z:

25 La HPLC/EM analítica de fase inversa se realizó en sistemas de la serie Agilent 1200 acoplado con DADetector, espectrómetro de masas Ion-Trap 6330, 1200 ELSD (Agilent) usando software Agilent chemstation & Brooker 4.0 Build 234 en modo tanto Positivo como Negativo.

30 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 1,2 min, con 1,8 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Zorbax AQ C18 4,6 x 50 mm, 3,5u
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/%B: 0/2, 1,5/20, 4,0/95, 4,5/2, 6/2
Caudal: 1,0 ml/min;
35 Tampón: 0,1 % de ácido fórmico en agua.
Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua.
Fase móvil B: acetonitrilo.

Método A1:

40 Gradiente lineal del 10 al 100 % de B durante 12 min, con 3 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Programa de Gradiente: T/% de B: 0/10, 12/100, 15/100, 18/10, 23/10
Visualización UV a 220 y 254 nm;
Waters Sunfire C18 (4,6 x 150 mm, 3,5u)
45 Caudal: 1 ml/min
Tampón: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua, a pH ajustado a 2,5 con amoníaco dil.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 95:05
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 05:95

Método A2:

50 Gradiente lineal del 10 al 100 % de B durante 12 min, con 3 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Programa de Gradiente: T/%B: 0/10, 12/100, 15/100, 18/10, 23/10
Visualización UV a 220 y 254 nm;
55 Waters Xbridge Phenyl (4,6 x 150 mm, 3,5u)
Caudal: 1 ml/min
Tampón: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua, a pH ajustado a 2,5 con amoníaco dil.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 95:05
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 05:95

Método A3:

60 Gradiente lineal del 10 al 100 % de B durante 12 min, con 8 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/10, 12/100, 20/100, 23/10, 26/10
65 Visualización UV a 220 y 254 nm;
Waters Xbridge Phenyl (4,6 x 150 mm, 3,5u)

Caudal: 1,0 ml/min;

Fase móvil A: Bicarbonato amónico 10 mM en agua, a pH ajustado a 9,5 con amoníaco dil.

Fase móvil B: Metanol

5 Método A4:

Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min de retención al 100 % de B;

Visualización UV a 220 nm;

Columna: X-bridge fenilo 4,6 x 150 mm;

10 Caudal: 1 ml/min;

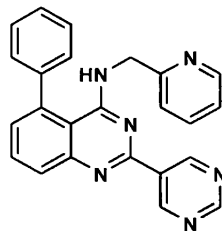
Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo;

Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua.

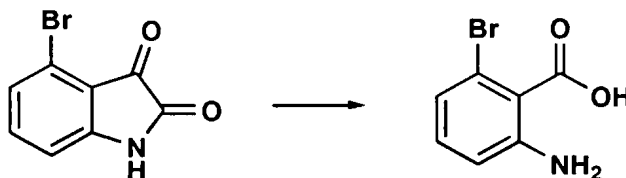
15 Los espectros de RMN ¹H se obtuvieron con espectrómetros de transformada JEOL FOURIER® que funcionan a las frecuencias siguientes: RMN ¹H: 400 MHz (Bruker o JEOL) o 500 MHz (JEOL). RMN ¹³C: 100 MHz (Bruker o JEOL). Los datos de espectros se exponen en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm a campo bajo de un patrón interno de tetrametilsilano (unidades δ, tetrametilsilano= 0 ppm) y/o en referencia a los picos de disolvente, que en los espectros de RMN ¹H aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD y 7,24 ppm para CHCl₃, y que en los espectros de RMN ¹³C aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de RMN ¹³C se desacoplaron de protones.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

25 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina

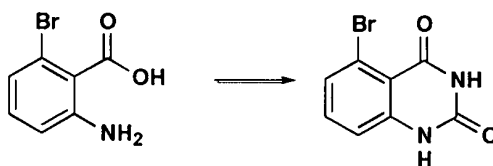


30 Etapa 1. Preparación de ácido 2-amino-6-bromobenzoico



35 A 4-bromoindolin-2,3-diona (8,94 g, 39,6 mmol) se añadió hidróxido sódico 1,0 M (40 ml, 120 mmol) dando una mezcla marrón oscuro. La mezcla se calentó hasta 80 °C, después, lentamente se añadió peróxido de hidrógeno al 20 % (9 ml, 88 mmol) durante 15 min (precaución: tras la adición del reactivo se observó una fuerte reacción exotérmica). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta ~ 10 °C y después se concentró a un residuo. Con precaución se añadió HCl hasta que el pH de la mezcla fue 4-5. Una vez con el pH prescrito, la mezcla se concentró después hasta sequedad y se añadió MeOH (150 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min y después se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad y se secó al vacío durante 14 horas, dando ácido 2-amino-6-bromobenzoico (9,18 g) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,72 (1 H, t, J= 7,91 Hz), 6,60 (1 H, dd, J= 7,78, 1,00 Hz), 6,52 (1 H, dd, J= 7,91, 1,13 Hz). CLEM (Método D): tiempo de retención 0,68 min [M+1] 200,0.

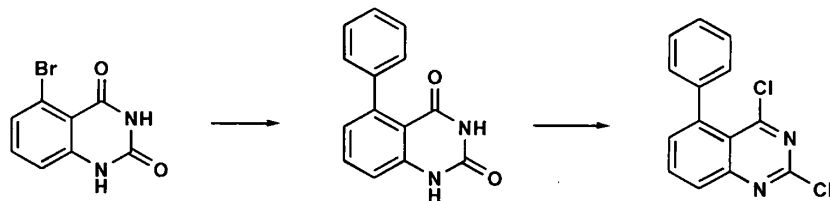
45 Etapa 2. Preparación de 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



El ácido 2-amino-6-bromobenzoico (2,97 g, 13,7 mmol) se suspendió en una mezcla de agua (100 ml) y ácido

acético (1,5 ml) a 35 °C después lentamente se añadió a la mezcla una suspensión de cianato sódico (2,23 g, 34,4 mmol) en 10 ml de agua. Tras la finalización de la adición, la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 30 minutos y después lentamente se añadieron a la mezcla pastillas de hidróxido sódico (24,7 g, 619 mmol) dando un precipitado espeso. La mezcla se enfrió hasta 5 °C en un baño de hielo y el pH de la suspensión se ajustó a 4 usando HCl concentrado. Una vez al pH prescrito, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío al tiempo que se calentaba a 100 °C, dando 5-bromo-1H-quinazolin-2,4-diona (1,91 g) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,30 (1 H, s a.), 11,26 (1 H, s a.), 7,43 - 7,48 (1 H, m), 7,40 (1 H, dd, J=7,78, 1,25 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=7,91, 1,13 Hz).

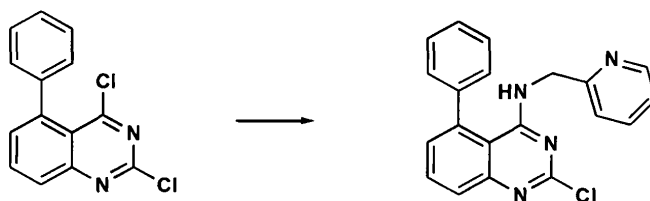
10 Etapa 3. Preparación de 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina



Véase J. Med. Chem., 50(7):1675 (2007), 76759-011. A una mezcla de 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (900 mg, 3,73 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (216 mg, 0,187 mmol) en DME (90 ml) se añadió ácido fenilborónico (683 mg, 5,60 mmol), seguido de una solución de bicarbonato sódico (941 mg, 11,2 mmol) en agua (30 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 40 horas. Al final de este periodo se retiró el disolvente orgánico a presión reducida. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se concentró a presión reducida en MeOH/DCM para eliminar el agua, dando 5-fenilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido blancuzco. La 5-fenilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (9,64 g, 40,4 mmol) se añadió a POCl₃ (75 ml, 810 mmol) seguido de PhN(CH₃)₂ (10,3 ml, 81,0 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (105 °C), en el que se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM y, después, se inactivó mediante la adición de solución de K₃PO₄ 1 M fría. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ISCO (columna de 330 g) usando hexanos/EtOAc (0-25 % durante 20 min, caudal 100 ml/min) dando 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (7,11 g, rendimiento 63,9 %) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,04 (1 H, m) 7,96 (1 H, m) 7,59 (1 H, dd, J= 7,28, 1,25 Hz) 7,45 (3 H, dd, J= 5,02, 1,76 Hz) 7,32 (2 H, m).

30

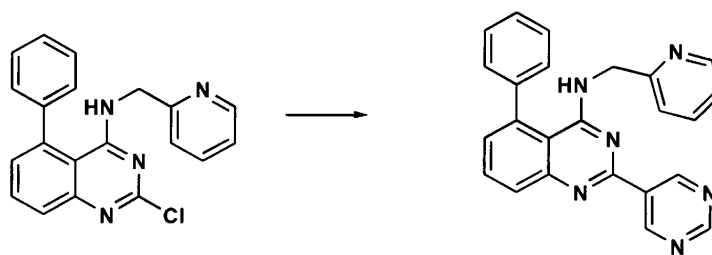
Etapa 4. Preparación de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



El compuesto 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (1,38 g, 5,03 mmol) se disolvió en THF (80 ml) y gota a gota se añadió trietilamina (1,33 ml, 9,56 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y, después, gota a gota se añadió piridin-2-ilmetanamina (0,57 ml, 5,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ese tiempo, la mezcla se filtró a través de una frita de vidrio de porosidad media, se concentró hasta sequedad a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna ISCO ultrarrápida (columna en gel de sílice de 80 g) eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos proporcionando 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,32 g, 75 %). CLEM Método A [M+1] observado 347,1. Método B HPLC: Pureza 99,1 % Tiempo de retención 6,66 min. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,16 (1 H, d, J= 4,77 Hz), 7,79 (1 H, d, J= 7,28 Hz), 7,70 (1 H, t, J= 7,78 Hz), 7,59 (1 H, dt, J= 7,53, 1,51 Hz), 7,40 - 7,55 (5 H, m), 7,08 - 7,25 (4 H, m), 4,66 (2 H, d, J= 4,02 Hz).

45

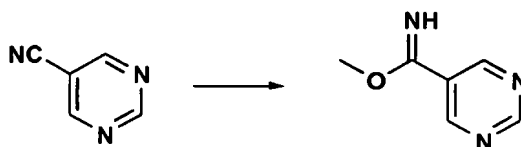
Etapa 5. Ejemplo 1



Los compuestos 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (225 mg, 0,649 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (121 mg, 0,973 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg, 0,032 mmol) se combinaron en un tubo microondas que se selló, evacuó y, después, se rellenó con argón. En argón, a la mezcla de reacción se añadieron dioxano (1 ml) previamente desgasificado y una solución de carbonato de sodio (0,33 ml, 0,330 mmol) en agua (0,33 ml). La mezcla resultante se calentó en radiación con microondas hasta 100 °C, donde se mantuvo durante 60 minutos. Después de este tiempo se añadieron ácido pirimidin-5-il-borónico (91 mg, 0,7773 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (17 mg, 0,024 mmol) adicionales. Tras la finalización de la adición, la mezcla resultante se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 40 minutos y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, a la que se agitó durante 14 minutos. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de cada uno de agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante ISCO (columna en 40 g de gel de sílice) eluyendo con 0-5 % de MeOH durante 15 minutos y después con 5 % de MeOH durante 10 minutos, dando el Ejemplo 1 (212 mg, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 4,74 (d, J= 4,27 Hz, 2 H) 6,73 - 6,81 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 5 H) 7,58 (dt, J= 7,72, 1,88 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J= 8,28, 7,28 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J= 8,28, 1,25 Hz, 1 H) 8,23 - 8,26 (m, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 9,78 (s, 2 H). CLEM Procedimiento D: tiempo de retención 0,76 min, [M+1] = 391; HPLC Procedimiento B: pureza 99 %, tiempo de retención 5,6 min.

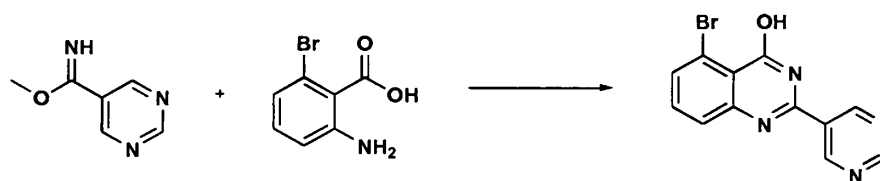
Como alternativa, el Ejemplo 1 se puede sintetizar como sigue:

Etapas 1. Preparación de pirimidin-5-carbimidato de metilo



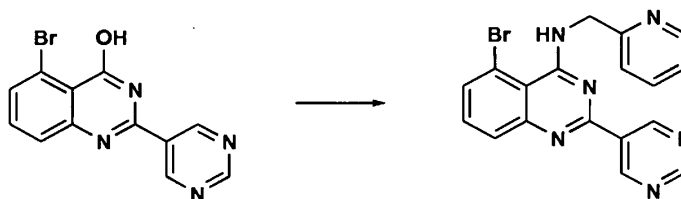
A una suspensión agitada de 5-cianopirimidina (5,0 g, 47 mmol) en metanol (50 ml) se añadió un 25 % en peso de metóxido sódico en metanol (1,2 g, 23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno y después gota a gota se añadió ácido acético (2,72 ml, 47 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas y después se evaporó a presión reducida para eliminar el metanol y dar un residuo. El residuo se disolvió en éter (150 ml) y los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida dando pirimidin-5-carbimidato de metilo (4,9 g, rendimiento del 75 %). Se usó el producto bruto sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,83 (s, 3H); 9,18 (s, 2H); 9,30 (s, 1H); 9,54 (s, 1H). ES-EM: [M⁺+1] = 138.

Etapas 2. Preparación de 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol



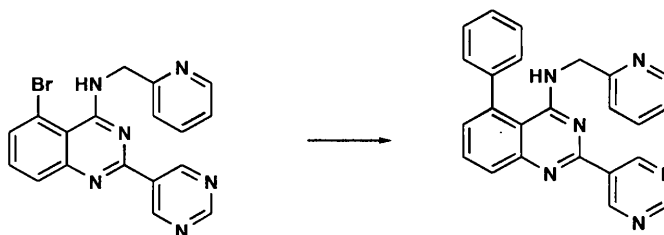
A una suspensión agitada de pirimidin-5-carbimidato de metilo (2,00 g, 14,5 mmol) en metanol (20 ml) se añadió ácido 2-amino-6-bromobenzoico (3,1 g, 14,5 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante el cual se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Al final de este periodo, se añadió gota a gota ácido acético (2,73 ml, 47 mmol). Tras la finalización de la adición, el metanol se evaporó a presión reducida dando un residuo. El residuo se trituroó con éter (100 ml), acetato de etilo (50 ml) y el sólido resultante se secó dando 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (1,2 g, 27 %) en forma de un sólido blancuzco. Se usó el producto bruto sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,64 (dd, J = 7,2Hz, 8,4Hz, 1H); 7,73-7,75 (m, 2H); 9,35 (s, 1H); 9,46 (s, 2H); 12,9 (s a, 1H). ES-EM: [M⁺+1] = 303 y [M⁺+3] = 305.

Etapa 3. Preparación de 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina



- 5 A una suspensión agitada de 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (2,0 g, 6,5 mmol) en DMF (20 ml) se añadió diisopropiletilamina (3,4 ml, 19 mmol), seguido de PyBroP (3,7 g, 7,9 mmol). Después de 5 min agitando a temperatura ambiente, a la reacción se añadió 2-aminometilpiridina (1,0 ml, 9,8 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y a esa temperatura se agitó durante 2 horas (tiempo durante el cual la reacción se convirtió en una solución transparente). Al finalizar de este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua fría y, después, se extrajo en una mezcla de acetato de etilo y hexano al 50 % (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron, se concentraron, se purificaron mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexanos como eluyente dando el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante trituración con acetato de etilo y hexano, dando 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina (0,5 g, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,07 (d, J = 4,4 Hz, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H); 7,71-7,73 (m, 2H); 7,86 (dd, J = 0,8 Hz, 8,4 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 4 Hz, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 9,75 (s, 2H). ES-EM: [M⁺+1] = 393 y [M⁺+3] = 395.

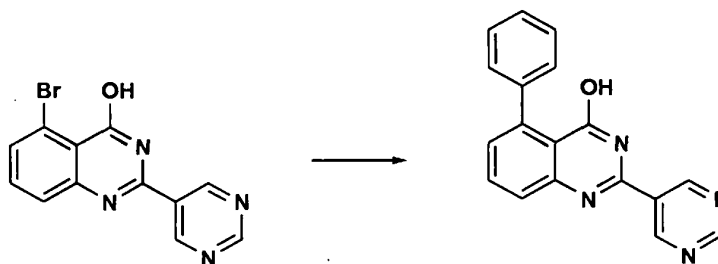
Etapa 4. Ejemplo 1



- 20 Una suspensión agitada de 5-bromo-N-piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina (1,0 g, 2,5 mmol), ácido fenilborónico (0,46 g, 3,8 mmol) y carbonato potásico (1,0 g, 7,6 mmol) en dimetoxietano-agua (3-1, 10 ml) se desgasificó y se cargó con tetraquistrifenilfosfeno de paladio (0,14 g, 0,12 mmol). Después, la mezcla se calentó hasta 90 °C, en la que se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y después se concentraron dando el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa usando cloroformo y metanol (95:5) como sistema disolvente dando el Ejemplo 1 (40 mg, rendimiento del 4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,01 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 7,27 (t, J = 4,0 Hz, 1H); 7,41-7,56 (m, 5H); 7,66-7,79 (m, 4H); 7,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 9,23 (s, 1H); 9,32 (t, J = 6 Hz, 1H); 9,40 (s, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,67 min, [M+1] = 391. HPLC Método B: pureza 99 %, tiempo de retención 8,5 min.

El Ejemplo de Referencia 1 también puede sintetizarse como sigue:

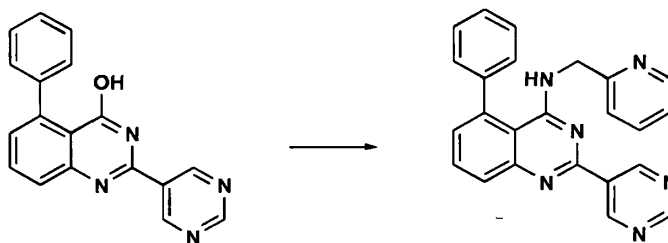
- 35 Etapa 1. Preparación de 5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol



- 40 Una suspensión agitada de 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (2,0 g, 6,6 mmol), ácido fenilborónico (1,2 g, 9,9 mmol) y una solución de carbonato potásico (2,6 g, 19,8 mmol) en dimetoxietano y agua (3:1, 15 ml) se desgasificó y se cargó con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio (0,24 g, 0,33 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se concentró dando el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en

gel de sílice usando 2 % de metanol en diclorometano como eluyente, dando 5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (800 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,29-7,40 (m, 6H); 7,79-7,87 (m, 4H); 9,37 (s, 1H); 9,45 (s, 2H); 12,59 (s a, 1H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,68 min [M+1] 301.

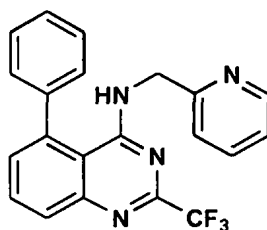
5 Etapa 2: Ejemplo 1



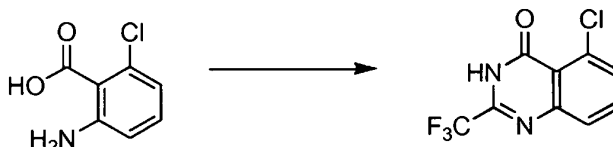
10 Posteriormente el 5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol se convirtió en el Ejemplo 1 utilizando los reactivos y las condiciones descritos para la preparación de 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolina-4-amina en la etapa 3 anterior.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

15 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-amina

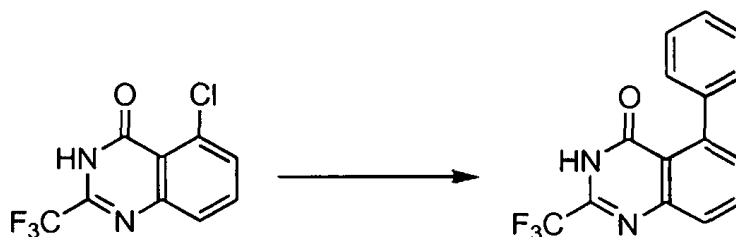


20 Etapa 1. Preparación de 5-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



25 Véase la patente de EE.UU. nº 3.843.791. A una solución de ácido 2-amino-clorobenzoico (1,91 g, 11,13 mmol) en una mezcla de cloroformo (22 ml) y piridina seca (1,5 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (3,52 ml, 24,94 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo donde se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró dando un material bruto. El material bruto se disolvió en cloroformo (22 ml), se saturó con gas amoniacado y después se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y el sólido resultante se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 2-15 % de acetato de etilo/hexanos dando 5-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona (1,3 g, 46 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 10,23 (1 H, s a), 7,71 – 7,82 (2 H, m), 7,64 (1 H, d, J= 7,15 Hz). LCME Método A: tiempo de retención 0,65 min [M+1] = 250.

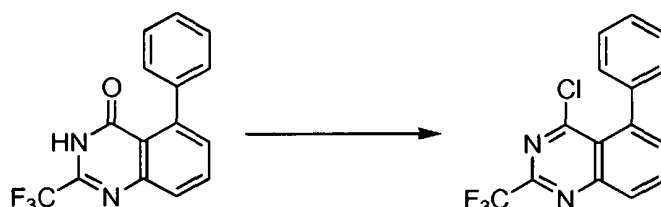
35 Etapa 2. Preparación de 5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



Los compuestos acetato de paladio (II) (19 mg, 0,085 mmol), fluoruro de potasio (498 mg, 8,57 mmol), 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo (51,1 mg, 0,171 mmol) y ácido fenilborónico (522 mg, 4,27 mmol) se combinaron en un vial de microondas en una atmósfera de argón. Se añadió una solución de 5-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona

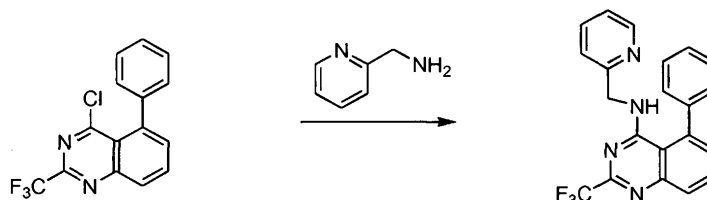
- 5 Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (25 ml) y NaCl saturado (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida dando el producto bruto (968 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 3. Preparación de 4-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolina



15 Al material bruto de la Etapa 2, Ejemplo 3, se añadió oxiclorigen fosforoso (2,86 ml, 307 mmol) y N,N-dimetilanilina (425 μ l, 3,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C donde se agitó durante 10 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, los disolventes se retiraron a presión reducida dando un residuo, que después se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución de diclorometano se añadió a 50 ml de una solución de KH_2PO_4 1,5 M. Tras la finalización de la adición, el diclorometano se retiró a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, dando un segundo residuo. El segundo residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100 % de DCM dando 4-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolina (612 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,27 (1 H, d, $J = 8,53$ Hz), 8,07 (1 H, t, $J = 7,78$ Hz), 7,75 (1 H, d, $J = 7,03$ Hz), 7,42 - 7,54 (3 H, m), 7,29 - 7,38 (2 H, m). CLEM Método D: tiempo de retención 1,07 min $[\text{M}+1] = 309$.

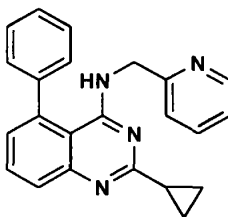
25 Etapa 4. Ejemplo 2

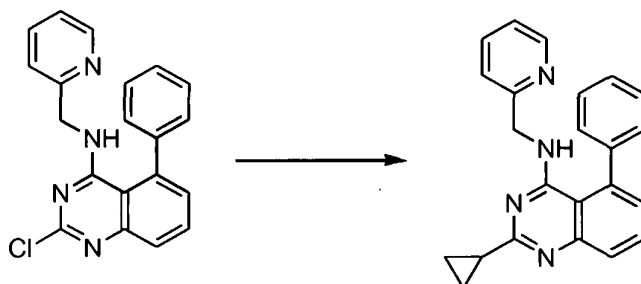


30 A una solución de 4-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolina (200 mg, 0,648 mmol) en THF (15 ml) se añadió trietilamina (0,172 ml, 1,231 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó y se añadió piridin-2-ilmetanamina (0,080 ml, 0,777 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 0-75 % de acetato de etilo/hexanos dando el Ejemplo 2 (217 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,20 (1 H, d, $J = 4,55$ Hz), 7,99 (1 H, d, $J = 8,34$ Hz), 7,78 (1 H, t, $J = 7,71$ Hz), 7,59 (1 H, t, $J = 7,58$ Hz), 7,42 - 7,54 (5 H, m), 7,35 (1 H, d, $J = 7,33$ Hz), 7,03 - 7,22 (3 H, m), 4,69 (2 H, d, $J = 4,04$ Hz). CLEM Método D: tiempo de retención 0,90 min $[\text{M}+1] = 381$.

40 EJEMPLO DE REFERENCIA 3

2-ciclopropil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina

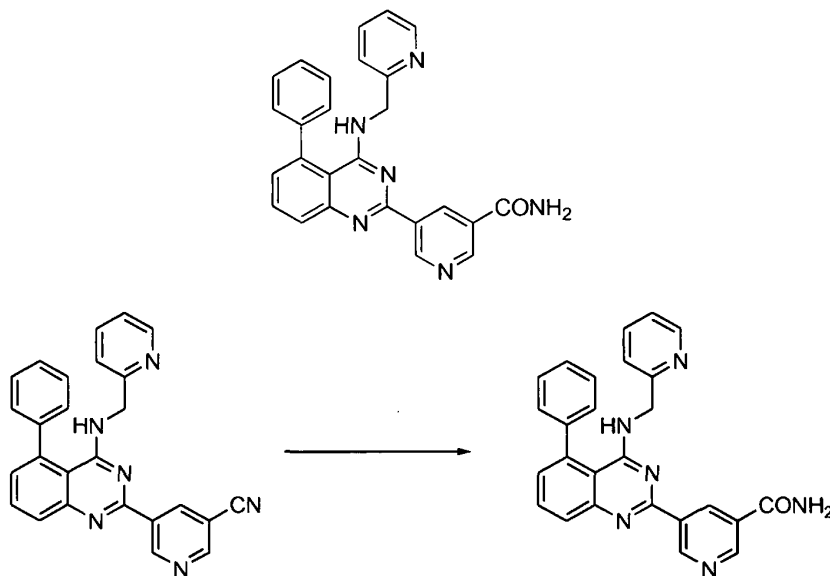




5 A una mezcla de bromuro de cinc (64,9 mg, 0,288 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y diclorometano (5,89 mg, 7,21 μ mol) se añadió THF anhidro (0,3 ml). Tras la finalización de la adición, la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Una vez a la temperatura prescrita, se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (0,288 ml, 0,144 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Al finalizar este periodo, se añadió una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (50 mg, 0,144 mmol) en THF anhidro (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, a la que se agitó durante 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las porciones orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida dando el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (YMC Sunfire 5u C18 30x100 mm, Fase móvil A: 10 % de MeOH – 90 % de H_2O – 0,1 % de TFA, Fase móvil B: 90 % de MeOH – 10 % de H_2O – 0,1 % de TFA, 20-100 % de B durante 10 min, 100 % B durante 2 min) dando el Ejemplo 3 (3,73 mg, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,27 - 8,30 (1 H, m), 7,77 (1 H, dd, J = 8,46, 0,88 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 8,34, 7,07 Hz), 7,56 (1 H, td, J = 7,71, 1,77 Hz), 7,41 - 7,48 (5 H, m), 7,04 - 7,15 (3 H, m), 6,30 (1 H, s a.), 4,57 (2 H, d, J = 4,55 Hz), 2,11 - 2,20 (1 H, m), 1,10 - 1,16 (2 H, m), 0,92 - 0,98 (2 H, m). CLEM Método D: tiempo de retención 0,76 min $[\text{M}+1] = 353$.

20 EJEMPLO 6

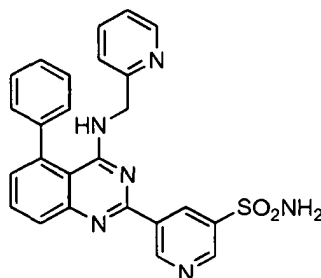
5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinamida



25
30 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinonitrilo (preparado de un modo similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, 200 mg, 0,48 mmol) en THF (5 ml) lentamente se añadió una solución de hidróxido sódico (77 mg, 1,92 mmol) en H_2O (2 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió 30 % de H_2O_2 (0,2 ml, 1,92 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, a la que se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró y purificó mediante TLC preparativa usando 5 % de cloroformo en metanol, dando el Ejemplo 6 (50 mg) en forma de un sólido marrón. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,18-9,15 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95-7,93 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,88-7,84 (dt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,76-7,71 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,37-7,31 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,39 min $[\text{M}+1] = 433,0$. Método B HPLC: pureza 97,9%, tiempo de retención 8,06 min.

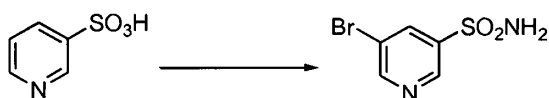
EJEMPLO 7

5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida



5

Etapa 1. Preparación de 5-bromopiridin-3-sulfonamida



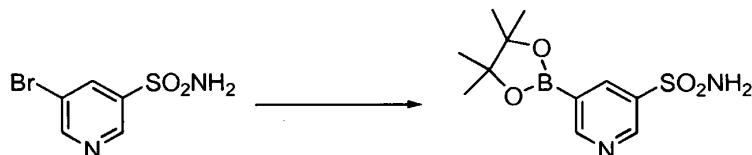
10

Véanse también las publicaciones de EE.UU. n.º 2006/217387 y n.º 2006/375834, y J. Org. Chem., 54:389 (1989). Una mezcla de ácido piridin-3-sulfónico (10,3 g, 64,8 mmol), pentacloruro de fósforo (20,82 g, 100 mmol) y oxiclورو de fósforo (10 ml, 109 mmol) se calentó hasta reflujo en el que se agitó durante 4 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida, dando un residuo. El residuo se trató con bromo (6,00 ml, 116 mmol) y después se calentó hasta reflujo, al que se agitó durante 14 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y después, lentamente, se añadió una solución saturada de NH₄OH en H₂O (40 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con hexano dando 5-bromopiridin-3-sulfonamida (6,0 g) en forma de un sólido blancuzco. El producto se usó sin purificación adicional. CLEM Método Q: tiempo de retención 0,75 min [M+1] = 237,0.

15

20

Etapa 2. Preparación de éster de pinacol de ácido piridin-3-sulfonamida-5-ilborónico



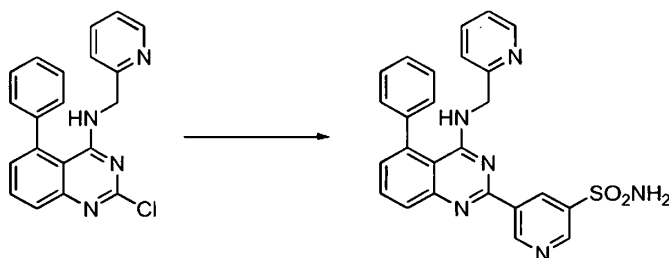
25

Véanse también los documentos WO2008/150827 A1 y WO2008/144463. Una mezcla de 5-bromopiridin-3-sulfonamida (1,5 g, 6,33 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,41 g, 9,5 mmol) y acetato de potasio (1,86 g, 19,0 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, después se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) diclorometano (232 mg, 0,317 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120°C durante 45 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando éster de pinacol de ácido piridina-3-sulfonamida-5-ilborónico (740 mg) en forma de un sólido marrón. El producto se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,56-7,74 (as, 2H), 1,17 (s, 12H).

30

35

Etapa 3. Ejemplo 7



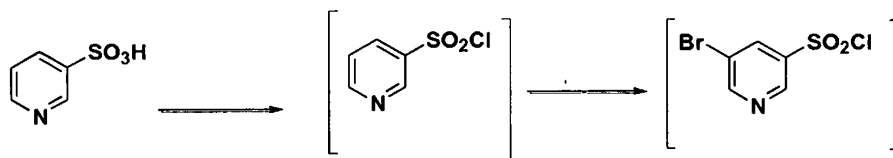
40

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (150 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1 ml) en nitrógeno se añadió éster de pinacol de ácido piridin-3-sulfonamida-5-ilborónico (185 mg, 0,65 mmol) y

carbonato potásico (119 mg, 0,86 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (31 mg, 0,043 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Tras este tiempo, la mezcla se calentó a 90 °C, temperatura a la cual se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante TLC preparativa usando 5 % de metanol en diclorometano dando el Ejemplo 7 (50 mg) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,72 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 2H). CLEM Método Q: tiempo de retención 1,39 min [M+1] = 469,0. Método B HPLC: pureza 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

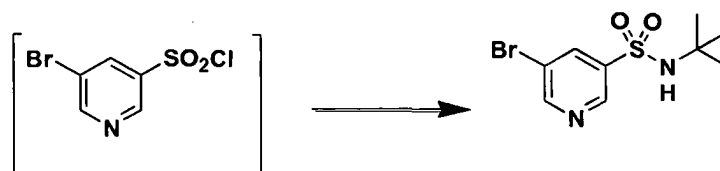
15 Como alternativa, el Ejemplo 7 puede sintetizarse como sigue:

Etapa 1. Preparación de cloruro de 5-bromo-piridin-3-sulfonilo



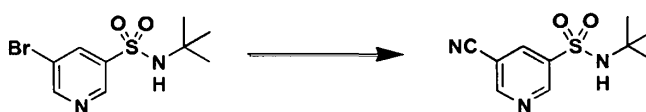
20 Se añadieron los compuestos PCl₅ (2,95 Kg, 14,16 moles) y POCl₃ (2,45 Kg, 15,98 moles) en ácido piridin-3-sulfónico (1,5 kg, 9,42 mol) en un matraz RB de 10 l equipado con un agitador mecánico en atmósfera inerte. La masa de reacción se calentó hasta 120-125 °C, temperatura a la cual se agitó durante 18 horas. Tras este tiempo, la progresión de la reacción se siguió mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. El exceso de POCl₃ se retiró al vacío dando un residuo. El residuo se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió bromo (1,2 kg, 7,5 moles). Tras la finalización de la adición, la mezcla resultante se calentó hasta 120-125 °C donde que se agitó durante 5 horas. Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua helada (10 l) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (10,5 l x 2). Los extractos de DCM se combinaron y el disolvente se retiró al vacío dando el producto bruto (1,8 kg, rendimiento del 74,4 %).

Etapa 2. Preparación de 5-bromo-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida



35 El cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo bruto de la etapa 1 anterior se disolvió en THF (14 l, 8 vol) y después se transfirió a un matraz RB de 20 l equipado con un agitador mecánico en atmósfera inerte. La solución se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió terc-butil-amina (1,95 kg, 26,66 moles) a 0-5 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante 2 horas. Al finalizar este periodo, se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. El disolvente se evaporó al vacío dando un residuo espeso. El residuo se disolvió en acetato de etilo (18 l, 12 vol). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (9 l, 5 vol.) y después se concentró al vacío dando un residuo. Se añadieron hexanos (9 l, 5 vol.) al residuo y el producto precipitó y se recogió mediante filtración, dando un sólido amarillo fluente (1,5 kg, rendimiento global del 54,28 %). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 8,99 (d, J = 2Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 2Hz, 1H). [M⁺+1] = 293.

Etapa 3. Preparación de 5-bromo-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida



50 El compuesto 5-bromo-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida (1,5 kg, 5,11 moles) se disolvió en dimetilformamida (7,5 l, 5 vol.) y la solución se añadió a un reactor revestido de vidrio de 20 l equipado con un agitador mecánico. La solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadieron ferrocianuro de potasio

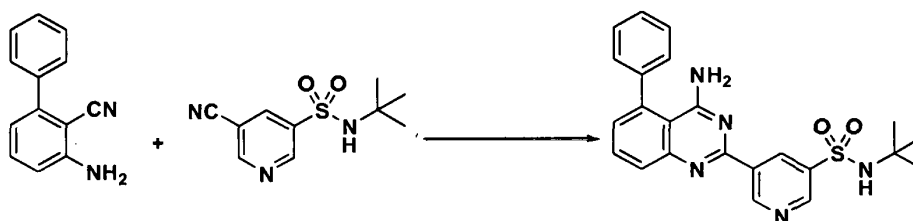
trihidrato (867 g, 2,05 moles), carbonato de sodio (1,08 kg, 10,189 moles), yoduro de cobre (I) (73,2 g, 0,374 moles) y dicloro-bis(trifenilfosfino) de paladio (II) (71,6 g, 0,102 moles). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 120-125 °C donde se agitó durante 4 horas. Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se filtró a través de un lecho de celite. Se añadió agua (18 l, 12 vol.) al filtrado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (7,5 l x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y después se concentraron dando un residuo espeso. Se añadieron hexanos (7,5 l, 5 vol.) al residuo. El producto se precipitó y se recogió mediante filtración, dando un sólido amarillo fluente (1,0 kg, rendimiento del 82,8 %, pureza del 89 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 9,21 – 9,24 (d, J= 7,2Hz, 3,2Hz, 2H), 8,70-8,71 (m, 1H), 7,98 (s, 1H). [M⁺+1] = 239,2.

Etapas 4. Preparación de 3-aminofenil-2-carbonitrilo



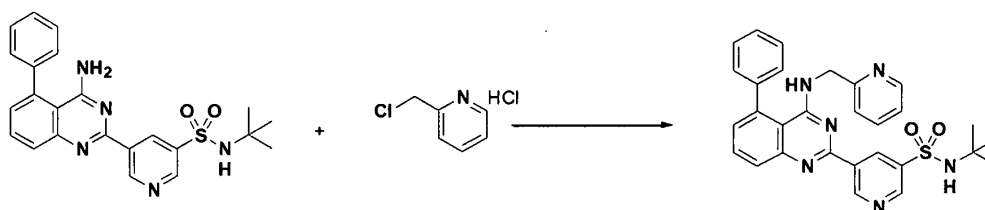
A un reactor de 20 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se añadieron 2-amino-6-bromobenzonitrilo (1,0 kg, 5,07 moles) y tolueno (10 l, 10 vol.) en atmósfera inerte. En la solución se añadieron acetato de potasio (996 g, 10,16 moles) y ácido fenilborónico (866, 7,10 moles) y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Después de este tiempo, a la mezcla de reacción se añadieron dicloro-bis(trifenilfosfino) de paladio (II) (17,8 g, 0,025 moles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C, momento en el que se agitó durante 17 horas. Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se transfirió de nuevo al reactor y se cargó ácido clorhídrico concentrado (~35%, 2 L, 2 vol.) en el reactor a temperatura ambiente. La sal de HCl del compuesto del título precipitó en la reacción y se recogió mediante filtración. La sal de HCl se transfirió al reactor de 20 l y después se basificó con una solución de NaOH al 10 % (pH 8-9). El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (10 l x 10 vol.). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (5 l, 5 vol.) y, después, el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo. Se añadieron hexanos (5 l, 5 vol.) al residuo a 35-40 °C y la suspensión espesa resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, el producto se recogió mediante filtración proporcionando un sólido amarillo claro (802 g, 81,4 %, 99 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 7,43-7,52 (m, 5H), 7,33-7,37 (m, 1H), 6,83 (d, J= 8Hz, 1H), 6,62 (d, J= 8Hz, 1H), 6,1 (s, 2H). ES-EM: [M⁺+1] = 194,23.

Etapas 5. Preparación de 5-(4-amino-5-fenilquinazolin-2-il)-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida



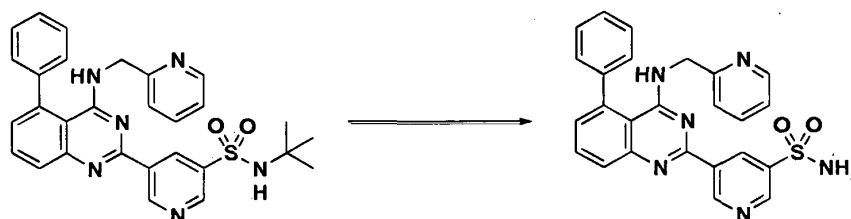
A un reactor de 20 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se añadieron 3-aminobenzonitrilo (1028 g, 5,30 moles), 5-bromo-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida (1440 g, 5,55 moles) y 1,4-dioxano (10 l, 10 vol.). A la solución se añadió, en porciones, terc-butóxido de sodio (1,275 kg, 12,870 moles) a 20-30 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo donde se agitó durante 2 horas. Al finalizar este periodo, se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 30-35 °C y después se vertió en agua (40 l, 40 vol.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 l x 2). Las capas de DCM se combinaron, se lavaron con agua (10 l, 10 vol.) y, después, se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó al vacío dando un residuo. Al residuo se añadió alcohol isopropílico (1,2 l, 1,2 vol.) a 40 °C. La suspensión espesa precipitada resultante se enfrió hasta 10-15 °C y después se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, el precipitado se recogió mediante filtración y se secó a 50 °C durante 16 horas, dando el producto (1,9 kg, rendimiento del 82,9 %, pureza del 99 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 9,72 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,83-7,94 (m, 4H), 7,49-7,60 (m, 5H), 7,31 (d, d J= 6,8Hz, 1,2Hz, 1H). ES-EM: [M⁺+1] = 433,53.

Etapas 6. Preparación de N-terc-butil-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida



A un matraz RB de 20 l equipado con un agitador mecánico se añadieron clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (564 g, 3,44 moles) y acetamida de dimetilo (7 l, 7 vol.) en atmósfera inerte. La solución resultante se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió trietilamina (346,3, 3,44 moles) a 0-5 °C. En un matraz 2 aparte RB de 20 l equipado con un agitador mecánico se añadieron 5-(4-amino-5-fenilquinazolin-2-il)-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida (1,0 kg, 2,306 moles) y dimetilacetamida (4 l, 4 vol.). Esta solución se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió terc-butóxido de sodio (884 g, 9,24 moles) a 0-5 °C. La solución resultante se agitó para realizar la disolución y después se transfirió al matraz 1 RB a 0-5 °C. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 horas. Al finalizar este periodo, se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La masa de reacción se vertió en agua (60 l, 60 vol.) con agitación. El producto bruto se recogió mediante filtración y se secó a 60 °C durante 12 horas. Después de este tiempo, el material seco se disolvió en THF (20 l, 20 vol.). Tras la disolución, se añadió HCl 6 M en alcohol isopropílico (1 l, 1 vol.) a 20-25 °C. La sal HCl bruta del producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro fuente (920 g, rendimiento del 71 %, pureza del 93 % mediante HPLC). La sal HCl bruta (1,345 kg, 2,56 moles), metanol (6,7 l, 5 vol.) y diclorometano (13,5 l, 10 vol.) se añadieron a un reactor de 20 l revestido con vidrio equipado con un agitador mecánico. La suspensión espesa se agitó durante 20-30 min a 30 °C. Después de este tiempo, el disolvente se destiló hasta 4 vol. Con respecto a la entrada al vacío. La suspensión espesa resultante se enfrió hasta 20-25 °C, momento en el que se agitó durante 2 horas. Al finalizar este periodo, la suspensión espesa se filtró y se secó a 50 °C durante 6 horas dando el producto (1,1 kg, rendimiento del 82 %, pureza del 98 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 9,72 (s, 1H), 9,10-9,14 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,92-8,03 (m, 4H), 7,56-7,58 (m, 5H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,1 (as, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,17 (2, 9H).

Etapa 7. Ejemplo 7

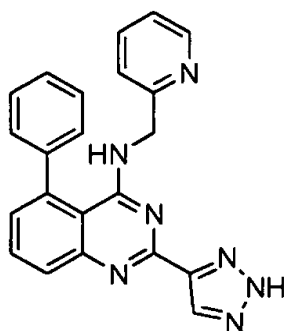


En un reactor de 20 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se añadieron N-terc-butil-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida (1,0 kg, 1,9 moles) y ácido clorhídrico concentrado (7 l, 7 vol.). La mezcla resultante se calentó hasta 90-100 °C, donde se agitó durante 1 hora. Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5-10 °C y el pH se ajustó hasta de 1,7 a 2,0 usando una solución de hidróxido sódico acuoso al 12 %. Una vez al pH prescrito, la sal HCl bruta del producto se recogió mediante filtración. En un reactor de 10 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se añadieron la torta de filtro de la sal HCl y etanol (5 l, 5 vol.). La mezcla resultante se basificó hasta un pH 7-8 a 20-25 °C usando trietilamina (2,25 kg, 22,23 moles). Una vez al pH prescrito, la mezcla básica se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, la base libre del producto se filtró y se lavó con agua (10 l, 10 vol.) seguido de etanol (2 l, 2 vol.). El producto resultante se secó a 50-55 °C durante 8 horas dando el Ejemplo 7 (644 g, rendimiento del 72%, pureza del 99,9 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 9,81 (d, J= 2,0Hz, 1H), 9,18 (t, J= 2 Hz, 1H), 9,11 (d, J= 2 Hz, 1H), 8,23 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,92-7,94 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 5H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 (t, J= 4 Hz, 1H), 4,76 (d, J= 4 Hz, 2H). ES-EM: [M⁺+1] = 469.

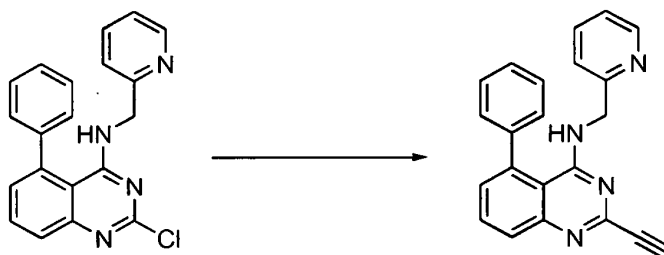
EJEMPLO DE REFERENCIA 8

5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)quinazolin-4-amina

45



Etapa 1. Preparación de 2-etinil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

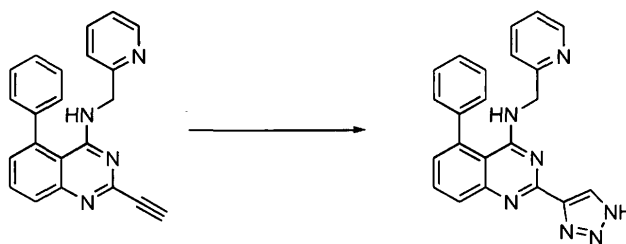


5

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,0 g, 2,8 mmol) en DMF (10 ml) en nitrógeno se añadió trimetilsililacetileno (2,0 ml, 14 mmol), yoduro cúprico (0,11 g, 0,58 mmol) y Et₃N (1,2 ml, 8,4 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,20 g, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado hasta 120 °C, temperatura a la cual se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se disolvió en metanol y se saturó con gas amoníaco. La solución saturada se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se concentró a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo y éter de petróleo, dando 2-etinil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (650 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,94 (s a, 1H), 4,67 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 1H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,35 min [M+1] = 337,0.

25

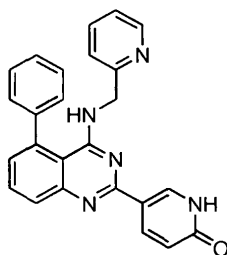
Etapa 2. Ejemplo 8



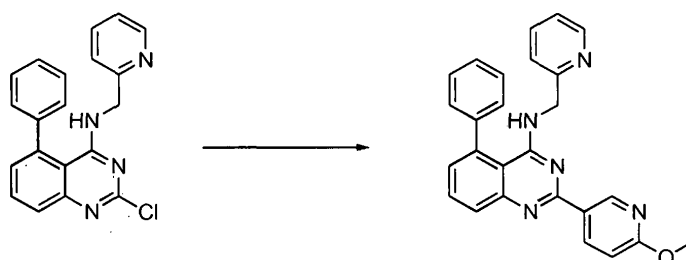
A una suspensión de 2-etinil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,17g, 0,50 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió trimetilsilazida (0,20 ml, 1,5 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado hasta 120 °C donde se mantuvo durante 2 días. Al finalizar este periodo, el tolueno se retiró a presión reducida dando un residuo. El residuo se lavó con agua y después se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (proporción 95:5), dando el Ejemplo 8 (90 mg) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,42 (as, 1H), 8,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,49 (m, 5H), 7,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,36 min [M+1] = 380,2. Procedimiento B HPLC: pureza del 98,5 %, tiempo de retención 10,03 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-2(1H)-ona

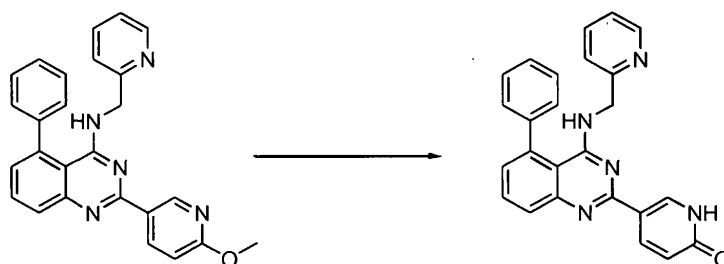


5 Etapa 1. Preparación de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina



10 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (200 mg, 0,58 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se añadió éster de pinacol de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (202 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (66 mg, 0,0050 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C, temperatura a la cual se agitó durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y, después, se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 16 % en éter de petróleo, dando 2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (140 mg) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70-8,67 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,23-8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,73-7,69 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 5H), 7,32-7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,95-6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81-6,79 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,72-4,71 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H). CLEM Método S: tiempo de retención 3,96 min [M+1] = 420,2. Método B HPLC: pureza del 98,9 %, tiempo de retención 8,93 min.

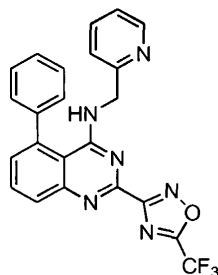
25 Etapa 2. Ejemplo 10



30 A una solución de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (140 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió lentamente BBr₃ (416 mg, 1,66 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas antes de inactivar mediante la adición de solución acuosa de hidróxido amónico. Después, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante HPLC preparativa, dando el Ejemplo 10 (75 mg) en forma de un sólido blancuzco. Condiciones de la HPLC preparativa: Columna: Sunfire C18 (250 x 19 mm), Fase móvil A: 0,1% de TFA en H₂O, Fase móvil B: CH₃CN, Gradiente: 0 a 40 % de B durante 25 min, 100 % de B durante 10 min, Caudal: 14 ml/min, tiempo de retención: 20,5 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,68 (s, 1H), 8,41-8,38 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09-7,94 (m, 3H), 7,84-7,79 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 5H), 7,50-7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33-7,30 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,62-6,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 4,0 Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,35 min [M+1] = 406,2. Método B HPLC: pureza del 99,2 %, tiempo de retención 10,26 min.

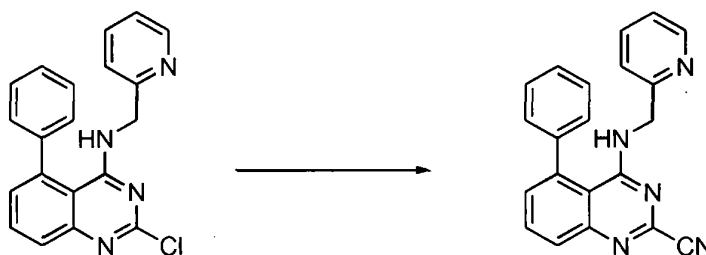
EJEMPLO DE REFERENCIA 11

5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(5-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)quinazolin-4-amina



5

Etapa 1. Preparación de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbonitrilo



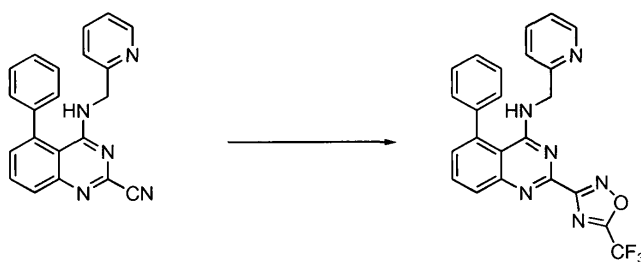
10

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (5,0 g, 14 mmol) en CH_3CN (50 ml) se añadió cianuro de tetrametilamonio (4,5 g, 29 mmol), seguido de DBU (4,39 g, 28,88 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C donde se agitó durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 28 % en éter de petróleo, dando 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbonitrilo (2,1 g) en forma de un sólido marrón. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,15-8,14 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,75-7,70 (dt, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 6H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,52 min $[\text{M}+1] = 338,2$.

15

20

Etapa 2. Ejemplo 11



25

A una solución de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbonitrilo (150 mg, 0,45 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (62 mg, 0,90 mmol) seguido de Et_3N (125 μl , 0,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, donde se agitó durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se disolvió en THF (5 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió piridina (145 μl , 1,80 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (125 μl , 0,90 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo 36 % en éter de petróleo, dando el Ejemplo 11 (65 mg) en forma de un sólido blancuzco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,19 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,75-7,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 5H), 7,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,68-4,67 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,71 min $[\text{M}+1] = 449,0$. Método B HPLC: pureza 99,5 %, tiempo de retención 9,66 min.

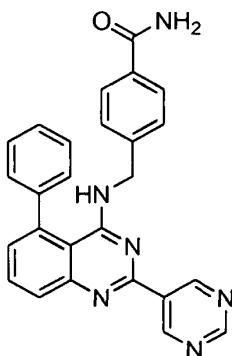
30

35

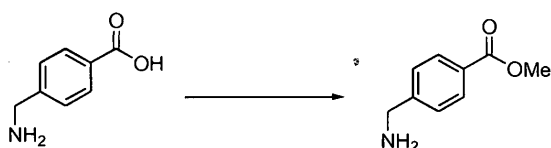
EJEMPLO DE REFERENCIA 12

40

4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzamida

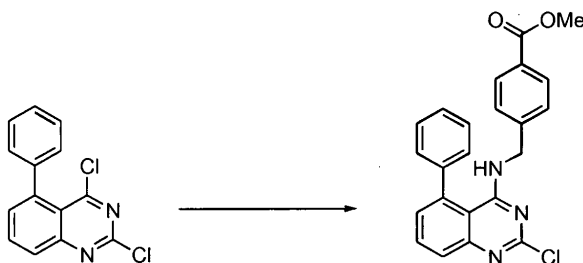


5 Etapa 1. Preparación de 4-(aminometil)benzoato de metilo



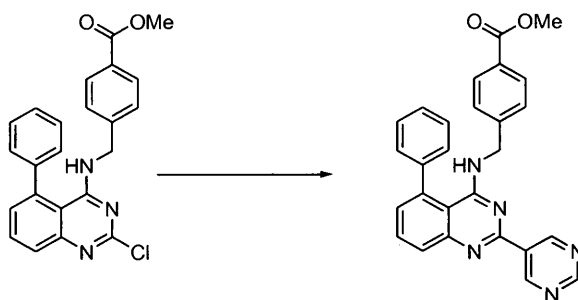
10 A una solución de ácido 4-(aminometil)benzoico (1 g, 7 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió, gota a gota, H₂SO₄ concentrado (1 ml). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C, temperatura a la que se agitó durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y después se neutralizó cuidadosamente con una solución de NaOH al 10 %. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando 4-(aminometil)benzoato de metilo (2,5 g) en forma de un sólido blanco. CLEM Método O: tiempo de retención 0,49 min [M+1] = 166,2.

15 Etapa 2. Preparación de 4-((2-cloro-5-fenilquinazolin-4-ilamino)-metil)benzoato de metilo



20 A una solución de 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (1 g, 4 mmol) en THF (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,86 ml, 10,9 mmol), seguido de 4-(aminometil)benzoato de metilo (1,10 g, 7,21 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 6 % en éter de petróleo, dando 4-((2-cloro-5-fenilquinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (600 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,56 (as, 1H), 4,53 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H). CLEM Método O: tiempo de retención 2,12 min [M+1] = 404,0. Método B HPLC: pureza 97,8 %, tiempo de retención 18,17 min.

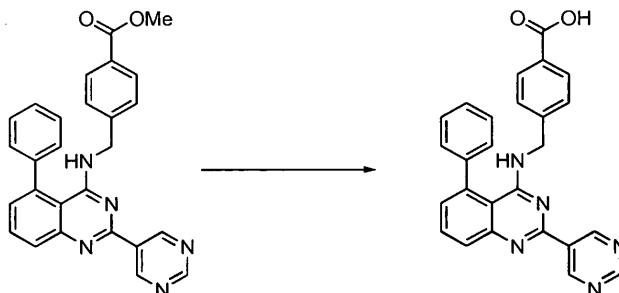
30 Etapa 3. Preparación de 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo



5 A una solución de 4-((2-cloro-5-fenilquinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (550 mg, 1,36 mmol en DMF (16 ml) y H₂O (0,5 ml) en nitrógeno se añadió éster de pinacol de ácido pirimidin-5-ilborónico (422 mg, 2,04 mmol) y carbonato potásico (377 mg, 2,72 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (50 mg, 0,068 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después hasta 110 °C, donde se agitó durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura

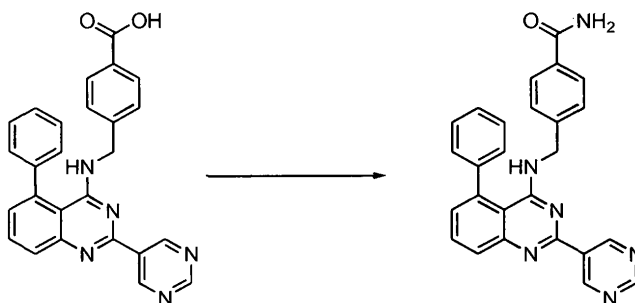
10 prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 5 % de MeOH en CH₂Cl₂, dando 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (400 mg) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,62 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 4H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,94 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). CLEM (Método C): tiempo de retención 2,15 min [M+1] = 448,2. Método B HPLC: pureza 98,5 %, tiempo de retención 9,81 min.

20 Etapa 4. Preparación de ácido 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoico



25 A una solución de 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (400 mg, 0,89 mmol) en MeOH-THF-H₂O (6 ml-6 ml-0,5 ml) se añadió LiOH (112 mg, 2,67 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C, donde se agitó durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH y el THF y, después, se acidificó cuidadosamente con HCl 1,5 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, dando ácido 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoico (250 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,87 (s a, 1H), 9,68 (s, 2H), 9,39 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 6H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (s a, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,73 min [M+1] = 434,2. Método B HPLC: pureza 98,1 %, tiempo de retención 8,24 min.

35 Etapa 5. Ejemplo 12

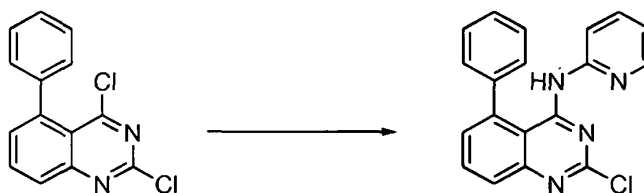


A una solución de ácido 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoico (75 mg, 0,17 mmol), EDC-HCl

(40 mg, 0,21 mmol), y HOBt (28 mg, 0,21 mmol) en DMF (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (120 μ L, 0,69 mmol) seguida de NH_4Cl (37 mg, 0,69 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La porción orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 3 % de MeOH en CH_2Cl_2 , dando el Ejemplo 12 (25 mg) en forma de un sólido blancuzco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,65 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,52-7,49 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,49 min $[\text{M}+1] = 433,2$. Método B HPLC: pureza 98,4%, tiempo de retención 7,52 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-il)quinazolin-4-amina



A una suspensión de NaH (13 mg, 0,547 mmol) en THF (2 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ se añadió una solución de 3-aminopiridina (26 mg, 0,273 mmol) en THF (2 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Al finalizar este periodo se añadió una solución de 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (75 mg, 0,273 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo, dando el Ejemplo 16 (15 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,53-8,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (dd, $J = 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,82-7,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73-7,69 (dt, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,39-7,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,97-6,94 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Hz, 1H). CLEM Método M: tiempo de retención 1,73 min $[\text{M}+1] = 333,2$. Método B HPLC: pureza 99,7 %, tiempo de retención 17,30 min.

EJEMPLOS 21 a 48

Los Ejemplos 21 a 48 se sintetizaron mediante procedimientos similares descritos anteriormente. Los datos de HPLC/EM para cada compuesto se recogieron usando el procedimiento E y la masa molecular se determinó mediante EM (ES) mediante la fórmula m/z . Tanto el tiempo de retención como los datos de EM para los ejemplos se indican en la Tabla 1a, en la que PM = peso molecular.

TABLA 1a

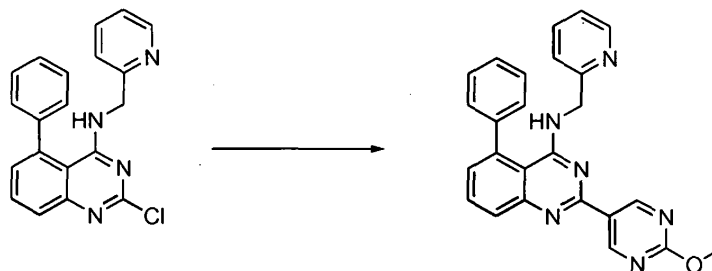
Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
21		389,452	$[\text{M}+1]$ 390,3 Tr: 0,73 min	D
29		419,478	$[\text{M}+1]$ 420,2 Tr: 1,631 min	N

32		404,467	[M+1] 405,2 Tr: 1,298 min	M
43		461,515	[M+1] 462,2 Tr: 2,138 min	Q
47		414,461	[M+1] 415,2 Tr: 2,036 min	M
48		414,461	[M+1] 415,2 Tr: 1,653 min	O

EJEMPLO DE REFERENCIA 62

2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

5



10

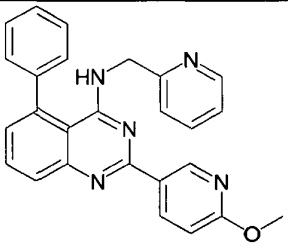
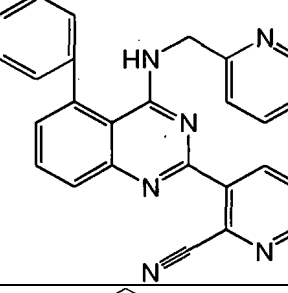
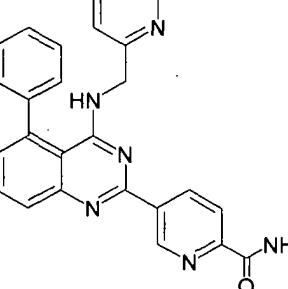
A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (300 mg, 0,87 mmol) en DMF (20 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se añadió ácido 2-metoxipiridin-5-ilborónico (199 mg, 1,30 mmol) y carbonato potásico (239 mg, 1,73 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,086 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C, donde se agitó durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura

ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante HPLC preparativa, dando 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (205 mg) en forma de un sólido blancuzco. Condiciones de la HPLC preparativa: Columna: Sunfire C18 (250 x 19 mm), Fase móvil A: 0,1 % de TFA en H_2O , Fase móvil B: CH_3CN , Gradiente: 0 a 40 % de B durante 35 min, 100 % de B durante 10 min, Caudal: 14 ml/min, tiempo de retención: 28 min. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,50 (s, 2H), 8,27 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,85-7,81 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 5H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 4,83 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,45 min $[\text{M}+1] = 421,2$. Método B HPLC: pureza 98,7 %, tiempo de retención 5,53 min.

EJEMPLOS 105 a 158

Los Ejemplos 105 a 158 se sintetizaron mediante procedimientos similares descritos anteriormente. Los datos de HPLC/EM para cada compuesto se recogieron usando el Método E y la masa molecular se determinó mediante EM (ES) mediante la fórmula m/z . Tanto el tiempo de retención como los datos de EM para los ejemplos se indican en la Tabla 1b, en la que PM = peso molecular.

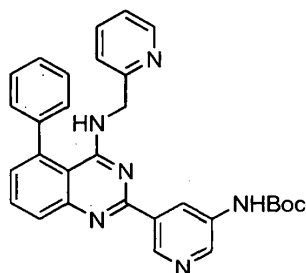
TABLA 1b

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
105		419,478	$[\text{M}+1]$ 420,2 Tr: 3,957 min	R
148		414,461	$[\text{M}+1]$ 415,2 Tr: 1,685 min	O
158		432,477	$[\text{M}+1]$ 433,0 Tr: 1,455 min	O

20

EJEMPLO 159

5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

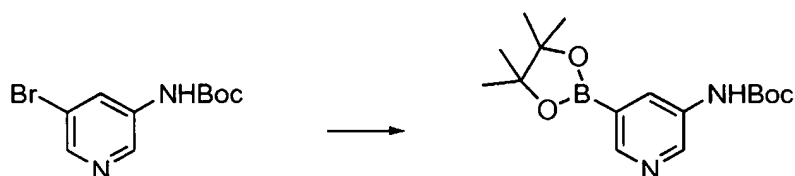


Etapa 1: Preparación de 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 5 A 5-bromopiridin-3-amina (2,00 g, 11,5 mmol) en THF (25 ml) se añadió hexametildisilazida sódica (25,4 ml, 25,4 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Lentamente se añadió Boc-anhídrido (2,52 ml, 15,6 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadió HCl 0,1 M (30 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (2,5 g, 81 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método 0018: tiempo de retención 1,84 min, $[M+1] = 275,0$ RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,30 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 8,18 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

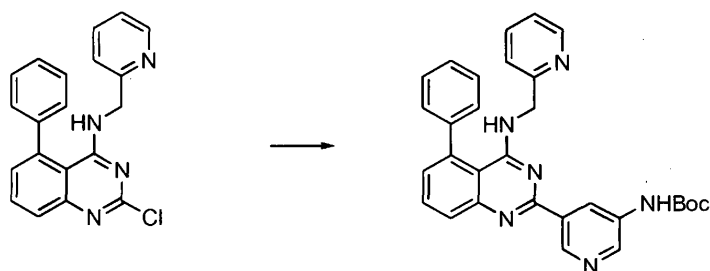
15



- Una mezcla de 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,8 g, 2,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,82 g, 3,2 mmol) y acetato potásico (0,86 g, 8,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,12 g, 0,1 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. Tras finalizar este periodo, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 45 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,7 g), que se usó sin purificación adicional.

25

Etapa 3. Ejemplo 159



30

- A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,2 g, 3,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2,5 ml) en nitrógeno se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,7 g, 5,3 mmol), y carbonato potásico (1,4 g, 10 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y, después, se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,25 mg, 0,3 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol, dando el Ejemplo 159 (0,9 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido marrón. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,73 (a s, 1H); 9,25 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$); 8,95 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$); 7,91-7,80 (m, 2H); 7,73 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,39-7,29 (m, 2H);

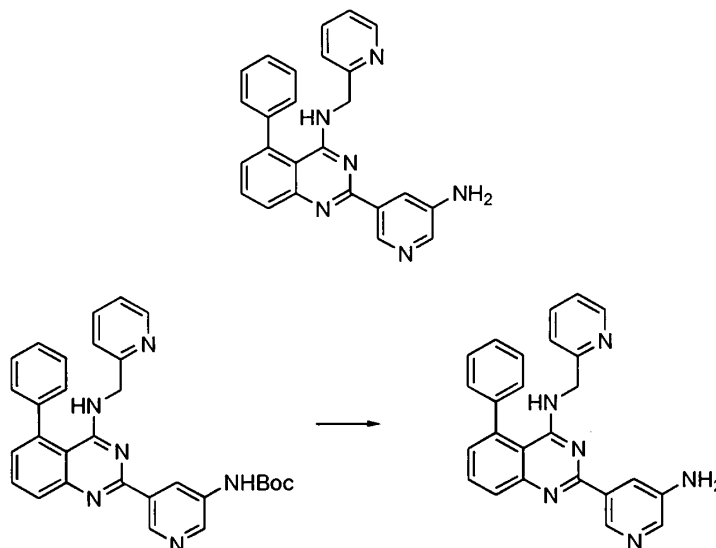
40

7,25 (t, 1H, $J = 10\text{Hz}$); 6,83 (a s, 1H); 4,74 (d, 2H, $J = 3,6\text{ Hz}$); 1,54 (s, 9H). CLEM Método W: tiempo de retención 2,21 min, $[M+1] = 505,2$; HPLC Método K: pureza 97,7 %, tiempo de retención = 15,80 min.

EJEMPLO 160

5

2-(5-aminopirimidin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



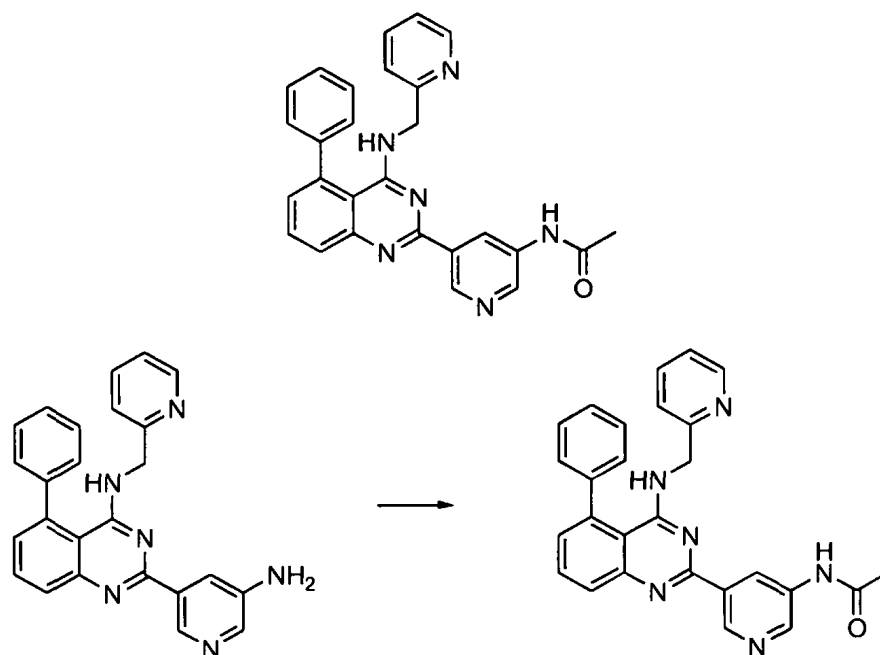
10

A una solución del ejemplo 159 (750 mg, 1,48 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió HCl 1,5M en dioxano (1,5 M). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se concentró dando un residuo. El residuo se purificó mediante combiflash usando 3 % de metanol en DCM, dando el Ejemplo 160 (560 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,84 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 3,6\text{Hz}$); 8,04 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,89-7,79 (m, 2H); 7,72 (t, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$); 7,62-7,48 (m, 5H); 7,35-7,22 (m, 3H); 6,78 (s, 1H); 5,47 (s, 2H); 4,73 (d, 12H, $J = 3,6\text{Hz}$); CLEM Método X: tiempo de retención 1,91 min, $[M+1] 405,2$ HPLC Método A1: pureza 99,3 %, tiempo de retención = 6,84 min.

15

EJEMPLO 161

N-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acetamida



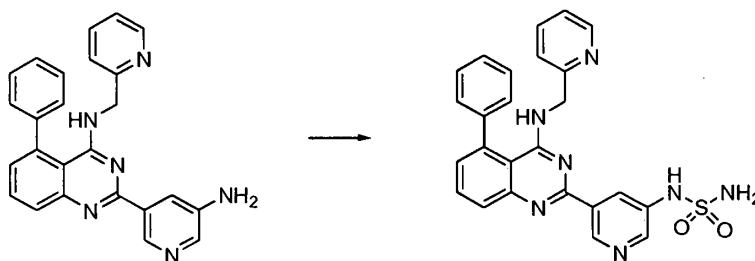
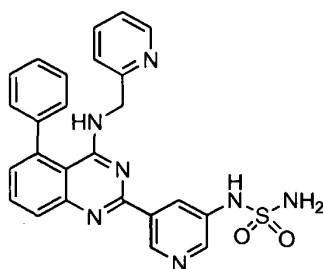
25

A una solución del ejemplo 160 (0,2 g, 0,5 mmol) en acetona (20 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,2 ml, 0,55 mmol)

y carbonato potásico (0,2 g, 1,5 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró, dando un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc y la porción orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa orgánica se secó y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano/metanol como disolvente obteniendo el Ejemplo 161 (180 mg, 82 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,34 (s, 1H); 9,31 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,96 (d, 2H, J = 5,2Hz), 8,24 (d, 1H, J = 4,8Hz), 7,93-7,80 (m, 2H), 7,73 (dt, 1H, J = 2,4Hz, 7,6Hz), 7,60-7,47 (m, 5H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J = 9,2Hz), 6,85 (s a, 1H), 4,74 (d, 2H, J = 4Hz), 2,13 (s, 3H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,85 min [M+1] = 447,2. HPLC Método A1: pureza del 98,5 %, tiempo de retención = 7,20 min.

EJEMPLO 162

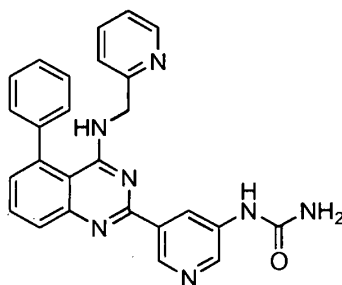
N-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfamida

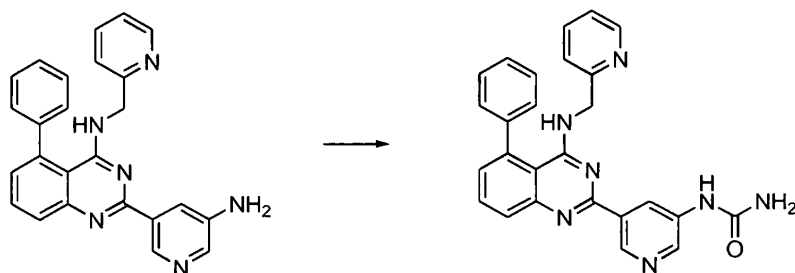


A una solución de clorosulfonilisocianato (0,021 ml, 0,24 mmol) en DCM (4 ml) se añadió t-BuOH (0,023 ml, 0,24 mmol) a TA. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después de este tiempo, se añadió TEA (0,05 ml, 0,3 mmol), seguido de una solución del Ejemplo 160 (0,1 g, 0,24 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas adicionales y después se lavó con una solución de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando mezcla de diclorometano/metanol, dando el Ejemplo 162 (0,040 g, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,88 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,61 (a s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 2,4Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,4Hz); 7,91-7,80 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 7,6Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 4H); 7,24 (t, 1H, J = 5,6Hz); 6,86 (a t, 1H, J = 3,6Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4Hz). CLEM Método X: tiempo de retención 1,81 min [M+1] = 484,2. HPLC Método A1: pureza 97,1 %, tiempo de retención = 7,83 min.

EJEMPLO 163

1-(5-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)urea



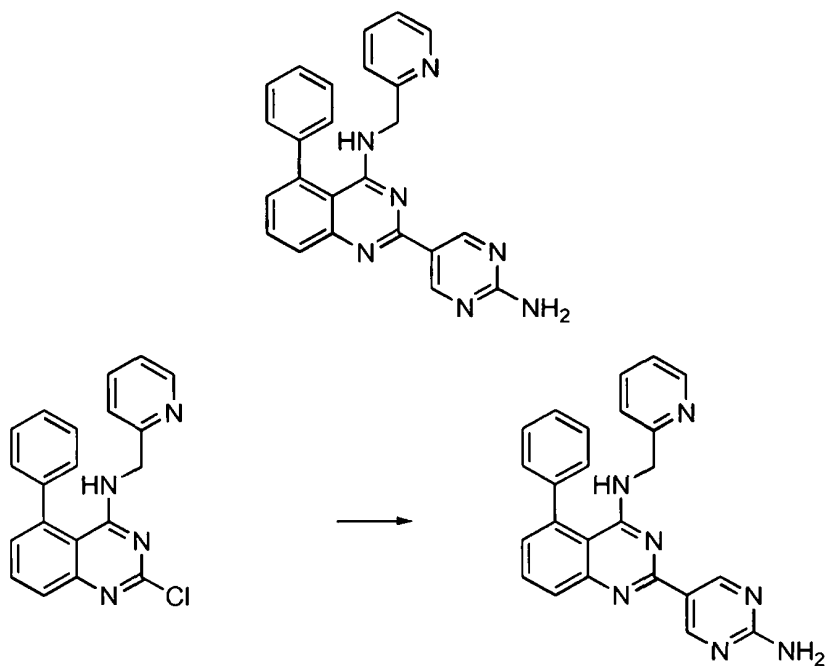


5 A una solución del Ejemplo 160 (0,2 g, 0,5 mmol) en DCM a 0 °C se añadió clorosulfonilisocianato (0,081 ml, 0,90 mmol). La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se añadieron 2 ml de HCl 1,5 N. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C, temperatura a la que se agitó durante 2 horas adicionales. La solución resultante se neutralizó con una solución de Na₂CO₃ saturada y la porción acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa con 5 % de metanol en diclorometano, dando el Ejemplo 163 (0,040 g, rendimiento del 18 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,19 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,76 (d, 1H, *J* = 2,4Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8Hz); 7,90-7,80 (m, 2H); 7,73 (t, 1H, *J* = 8,4Hz); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, *J* = 5,2Hz); 6,83 (a t, 1H, *J* = 4Hz); 6,07 (s a, 2H); 4,74 (d, 2H, *J* = 4Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,43 min [M+1] = 448,0. HPLC Método A1: pureza 98,8 %, tiempo de retención = 6,95 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 164

15

2-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



20

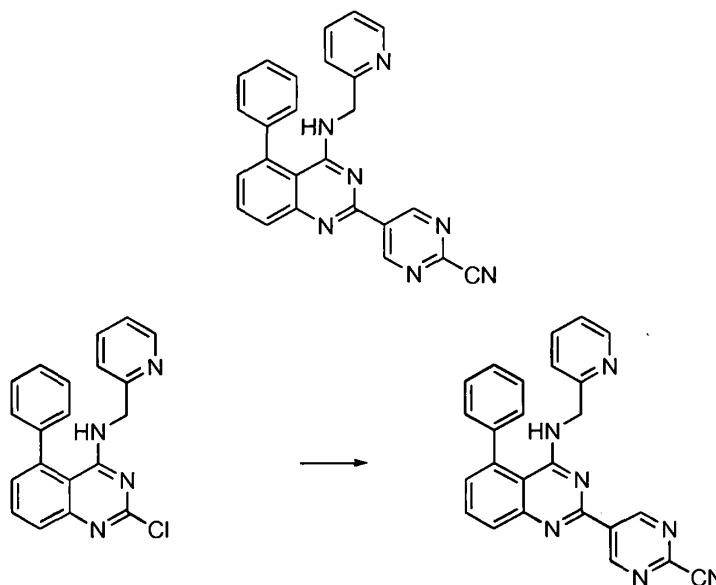
25 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,7 g, 2,02 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y H₂O (5 ml) en nitrógeno se añadió éster de ácido 1-aminopirimidin-5-ilborónico (670 g, 3,03 mmol) y carbonato potásico (0,55 g, 4,04 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,147 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, dando el Ejemplo 164 (0,42 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,20 (s, 2H), 8,23 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,78 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (a s, 2H), 6,76 (s a, 1H), 4,67 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz); CLEM Método U: tiempo de retención 1,38 min, [M+1] = 406; HPLC Método A1: pureza 99,5 %, tiempo de retención = 6,74 min.

35

EJEMPLO DE REFERENCIA 165

5-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo

5



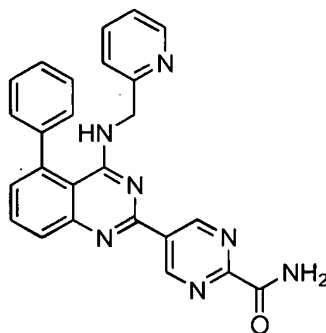
A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,22 g, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se añadió éster de ácido 2-cianopirimidin-5-ilborónico (0,22 g, 0,97 mmol) y carbonato potásico (0,18 g, 1,30 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,048 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, dando el Ejemplo 165 (0,13 g, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,86 (s, 2H), 8,22 (d, 1H, *J* =6,4 Hz), 7,94 (dd, 1H, *J* =1,6 Hz *J* =8,4 Hz), 7,89 (dd, 1H, *J* = 3,2 Hz, *J* =11,2 Hz), 7,74 (dt, 1H, *J* =1,6 Hz, 8 Hz.), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H, *J* =5,2 Hz, 6,8 Hz), 7,08 (t a, 1H, *J* = 4Hz), 4,76 (d, 2H, *J* =4,4 Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,85 min, [M+1] = 416,0; HPLC Método A4: pureza del 97,6 %, tiempo de retención = 23,30 min.

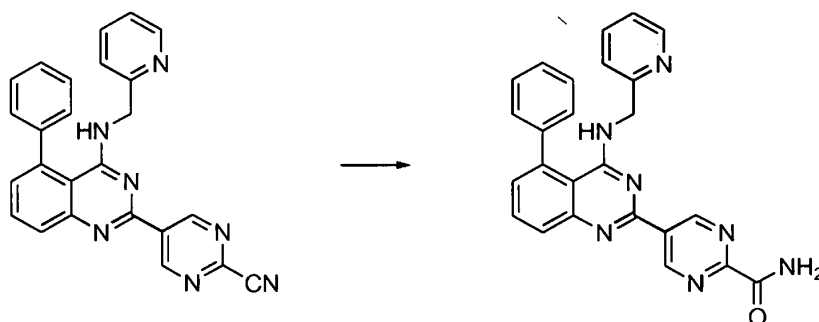
25

EJEMPLO DE REFERENCIA 166

5-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirimidin-2-carboxamida

30

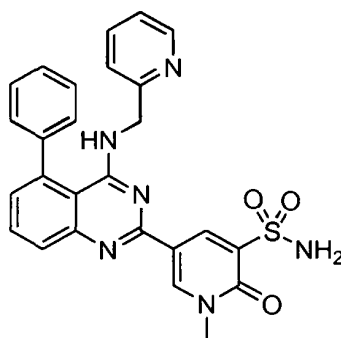




5 A una solución del Ejemplo 165 (0,115 g, 0,270 mmol) en THF se añadió NaOH (0,044 g, 1,1 mmol) y agua. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y gota a gota se añadió peróxido de hidrógeno (0,037 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró dando un residuo. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La mezcla resultante se purificó mediante TLC preparativa usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, dando el ejemplo 166 (0,075 g, rendimiento del 63 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,82 (s, 2H); 8,35 (d, 1H, *J* = 4Hz); 3,28 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H, *J* = 0,8, 8,4Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 7,2Hz); 7,74 (dt, 1H, *J* = 1,4, 7,6Hz); 7,56-7,48 (m, 5H); 7,38 (dd, 1H, *J* = 0,8, 7,8Hz); 7,31-7,22 (m, 2H); 4,75 (d, 2H, *J* = 4Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,81 min [M+1] = 434,2. HPLC Método A1: pureza del 96,1 %, tiempo de retención = 9,30 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 167

15 1. metil-2-oxo-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida

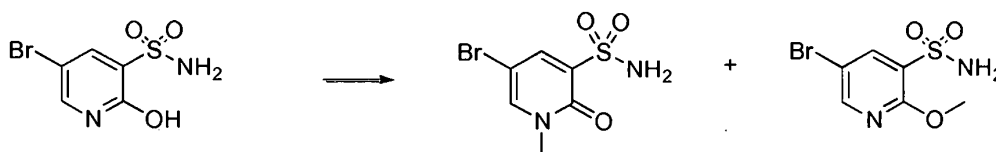


20 Etapa 1. Preparación de 5-bromo-2-hidroxipiridin-3-sulfonamida



25 Una solución de 5-bromopiridin-2-ol (0,5 g, 2,8 mmol) en ácido clorosulfónico (10 ml) se calentó hasta 150 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución preenfriada de amoníaco acuoso (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (150 ml), se secó y se concentró dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ISCO usando 3 % de metanol en DCM, dando 5-bromo-2-hidroxipiridin-3-sulfonamida (210 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,67 (a s, 1H); 8,03 (d, 1H, *J* = 2,8Hz); 7,98 (d, 1H, *J* = 2,8Hz); 7,11 (s, 1H). CLEM Método U: tiempo de retención 1,85 min [M+1] = 253,0.

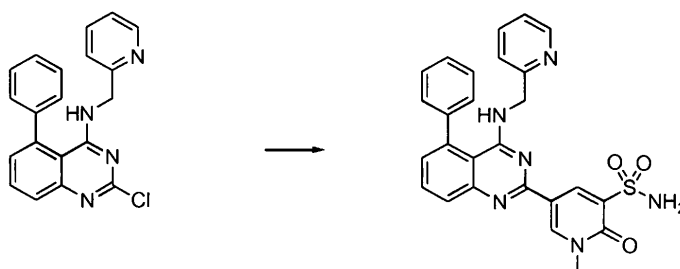
30 Etapa 2. Preparación de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



35 A una solución de 5-bromo-2-hidroxipiridin-3-sulfonamida (0,5 g, 1,9 mmol) en MeOH/DCM (15 ml, 1:1) a -10 °C se añadió una solución de trimetilsilildiazometano (2 M, 1,97 ml, 3,9 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de

reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol y CHCl_3 a 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida, rendimiento de 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida (280 mg, rendimiento del 53 %) y 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (180 mg, rendimiento del 34 %). Datos para 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,42 (d, 1H, $J = 2,8\text{Hz}$); 7,99 (d, 1H, $J = 2,8\text{Hz}$); 7,14 (s, 1H); 3,52 (s, 3H). Datos para 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,54 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$); 8,17 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$); 7,51 (s, 1H); 4,00 (s, 3H).

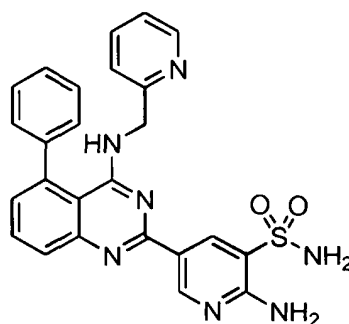
Etapa 3: Ejemplo 167



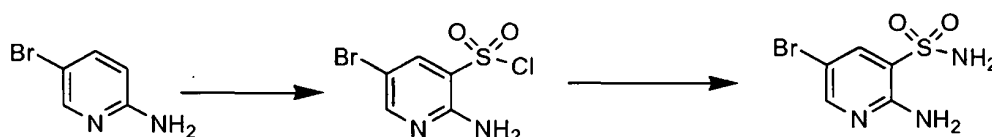
Una solución agitada de 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida (0,08 g, 0,3 mmol) en dioxano:DMF (6 ml: 1 ml) se desgasificó durante 10 minutos con argón. Al finalizar este periodo se añadieron $\text{Pd}(\text{trifenilfosfina})_4$ (34 mg, 0,03 mmol) y hexametildiestaño (0,17 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se añadió 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,3 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta $100\text{ }^\circ\text{C}$, donde se agitó durante 16 horas adicionales. Se formó un precipitado y la suspensión espesa resultante se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando mezcla de diclorometano/metanol como eluyente obteniendo el Ejemplo 167 (15 mg, rendimiento del 13 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,06 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$); 7,86-7,78 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, $J = 1,6, 7,6\text{Hz}$); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,31-7,22 (m, 3H); 7,09 (a s, 2H); 6,79 (t, 1H, $J = 4\text{Hz}$); 4,72 (d, 2H, $J = 4\text{Hz}$); 3,72 (s, 3H). CLEM Método U: tiempo de retención 1,35 min, $[\text{M}+1] = 499,2$; HPLC Método A1: pureza 96,2 %, tiempo de retención = 6,10 min.

25 EJEMPLO 168

2-amino-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida

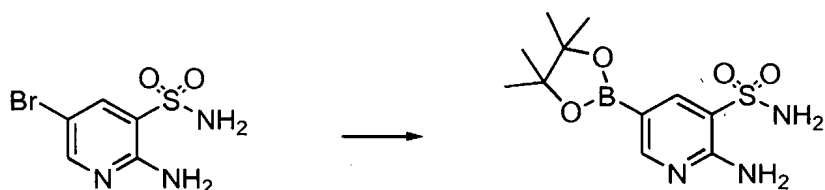


Etapa 1. Preparación de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonamida



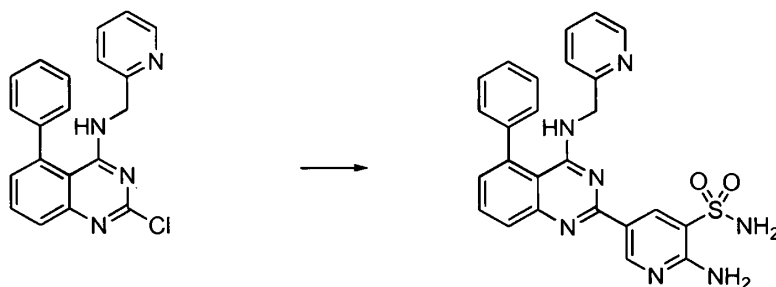
A una solución de ácido clorosulfónico (20 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió 2-amino-5-bromopiridina (5,0 g, 0,029 mmol) en porciones. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, donde se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se vertió gota a gota en una solución de hidróxido amónico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se elevaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida, dando 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonamida (4,7 g, 65 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 0,5 min $[\text{M}+1] = 250,8$.

Etapa 2. Preparación de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida que se usó sin purificación adicional



5 Una mezcla de 5-bromo-2-aminopiridin-3-sulfonamida (2,0 g, 7,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 12 mmol) y acetato potásico (2,3 g, 23 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,29 g, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C, donde se agitó durante 12 minutos. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (1 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método X: tiempo de retención 1,29 min [M+1] = 300.

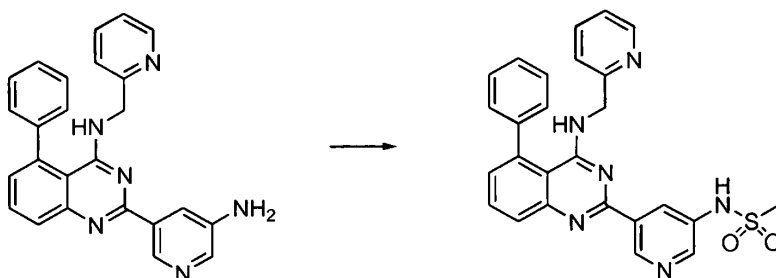
15 Etapa 3. Ejemplo 168



20 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,20 g, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se añadió 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,259, 0,800 mmol), y carbonato potásico (0,239 g, 1,70 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este periodo se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,023 mg, 0,020 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 25 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente y se purificó después mediante HPLC preparativa usando 7 % de metanol en diclorometano como eluyente, dando el Ejemplo 168 (0,060 g, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,14 (d, 1H, *J* = 2,4Hz); 9,02 (d, 1H, *J* = 2,4Hz); 8,37 (d, 1H, *J* = 3,6Hz); 7,87 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4Hz); 7,82-7,72 (m, 2H); 7,58-7,47 (s a, 5H); 7,35-7,23 (m, 3H); 4,71 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,87 min, [M+1] = 484,2; HPLC Método A2: Pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 12,93 minutos. HPLC preparativa Método I.

EJEMPLO 169

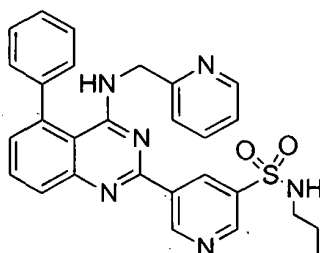
40 N-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metan-sulfonamida



A una solución agitada de 2-(5-aminopirimidin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (Ejemplo 161: 0,12 g, 0,3 mmol) y TEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de metansulfonilo (0,30 ml, 0,44 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la solución resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol (98/2) como eluyente, proporcionando el Ejemplo 169 (65 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,35 (as, 1H); 9,40 (s, 1H); 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 3,2Hz), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,2Hz, 7,2Hz), 7,62-7,50 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 5,2Hz), 6,85 (t, 1H, J = 4Hz), 4,73 (d, 2H, J = 4Hz), 3,11 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,89 min, [M+1] = 483,2 HPLC Método A1: pureza 97,8 %, tiempo de retención = 6,61 min.

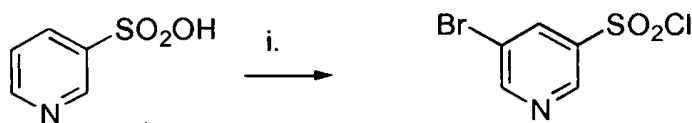
EJEMPLO 170

15 N-(2-metoxietil)-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida



Etapa 1. Preparación de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo.

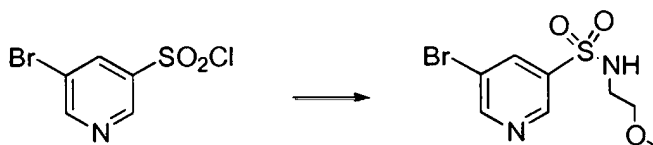
20



Una mezcla de ácido piridin-3-sulfónico (10,3 g, 64,8 mmol), pentacloruro de fósforo (208 g, 100 mmol) y oxiclورو de fósforo (10 ml, 100 mmol) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trató con bromo (6,00 ml, 116 mmol) y se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después se inactivó lentamente mediante la adición de agua helada. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron dando cloruro de 5-bromopiridin-2-sulfonilo (5,0 g) en forma de un semisólido que se usó sin purificación adicional.

30

Etapa 2. Preparación de 5-bromo-N-(2-metoxietil)piridin-2-sulfonamida

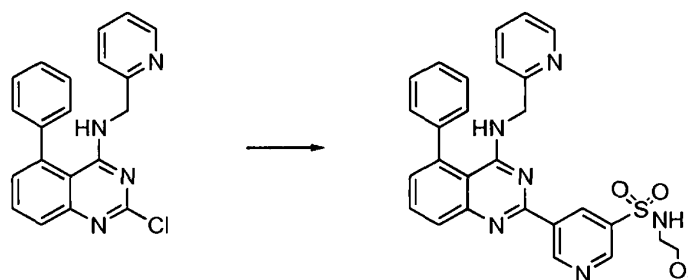


35

Una solución de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (1,5 g, 5,8 mmol) y 2-metoxietanamina (1,3 g, 18 mmol) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción resultante se repartió entre cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La solución orgánica se secó y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos dando 5-bromo-N-(2-metoxietil)piridin-3-sulfonamida (460 mg, 27 %). CLEM Método T: tiempo de retención 1,13 min [M+1] = 295, 297.

40

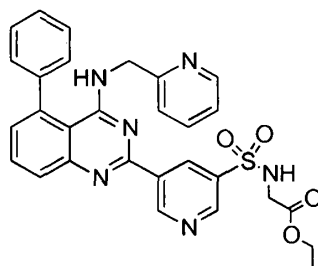
Etapa 3. Ejemplo 170



Una solución agitada de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,15 g, 0,43 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 10 minutos con argón y se añadieron Pd(TRIFENILFOSFINA)₄ (0,05 g, 0,043 mmol) y hexametildiestaño (0,25 g, 0,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-N-(2-metoxietil)piridin-3-sulfonamida (0,19 g, 0,65 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas adicionales. Se formó un precipitado y los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, dando el ejemplo 170 (0,065 g, 27 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,83 (s,1H), 9,11 (s,1H), 9,06 (s,1H), 8,24 (s a,1H), 8,19 (t, 1H, *J* = 5,6), 7,97-7,92 (m,1H), 7,88 (t, 1H, *J* = 4), 7,73 (t, 1H, *J* = 8), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,96 (s a, 1H), 4,76 (d, 2H, *J* = 4,4), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (t, 2H, *J* = 5,6). CLEM Método T: tiempo de retención 1,61 min, [M+1] = 527; HPLC Método A1: pureza 99,4 %, tiempo de retención = 8,17 min.

15 EJEMPLO 171

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamido)acetato de etilo



20

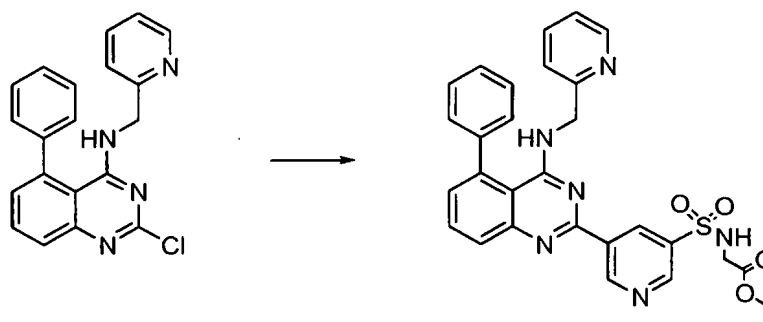
Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo



25 A una solución de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (3,5 g, 14 mmol) (descrito en la síntesis del Ejemplo 170) y etiléster de glicina (2,1 g, 20 mmol), diisopropilamina ((2,6 g, 20 mmol) en THF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La solución orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos como eluyente obteniendo 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo (600 mg, 14 %). CLEM Método I: tiempo de retención 1,31 min [M+1] = 323,325.

30

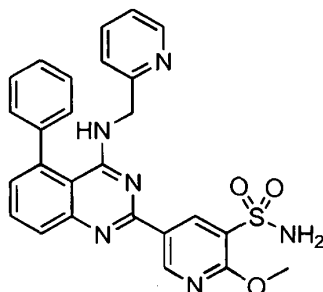
Etapa 2. Ejemplo 171



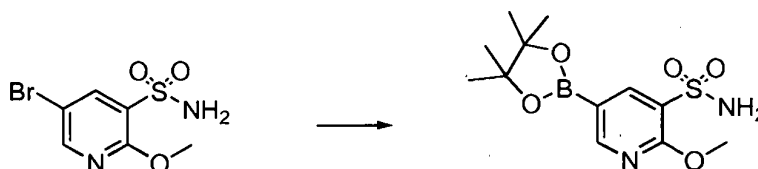
A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de metiletilo (0,20 g, 0,62 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió hexametildistaño (0,30 g, 0,92 mmol) y LiCl (26 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y después se cargó con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (68 mg, 0,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se añadió gota a gota 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,17 g, 0,50 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano, dando el Ejemplo 171 (35 mg, 11 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,82 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,68 (t, 1H, *J* = 6,0Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8Hz); 7,94 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,0Hz); 7,86 (t, 1H, 5,6Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 8,0Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,33-7,36 (m, 2H); 7,26-7,23 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 4,76 (d, 2H, *J* = 4Hz); 3,93 (c, 2H, *J* = 7,2Hz); 3,89 (d, 2H, *J* = 6,0Hz); 1,04 (t, 3H, *J* = 7,2Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,65 min, [M+1] = 555,2; HPLC Método A4: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 9,15 min.

EJEMPLO 172

2-metoxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida

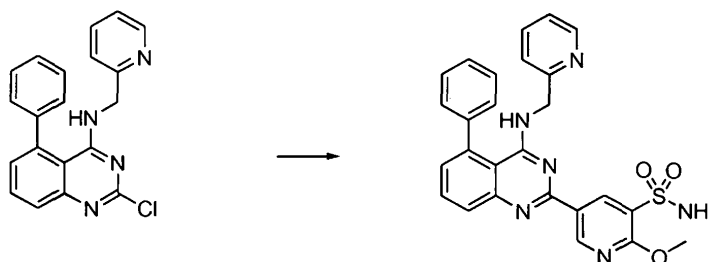


Etapa 1. Preparación de 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida



Una mezcla de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (descrita en la síntesis del Ejemplo 167: (0,15 g, 0,56 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,17 g, 0,6 mmol) y acetato potásico (0,22 g, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,036 g, 0,04 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,15 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método T: tiempo de retención 0,44 min [M+1] = 233,0.

Etapa 2. Ejemplo 172

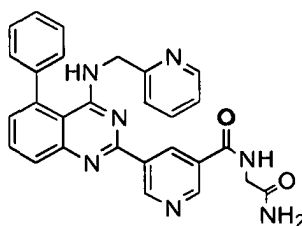


A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,19 g, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se añadió 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,15 g, 0,60 mmol) y carbonato potásico (0,22 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano

(0,22 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna dando el Ejemplo 172 (0,060 g, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,78 (a s, 1H); 9,03 (d, 1H, *J* = 2Hz); 8,66 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8Hz); 7,86-7,75 (m, 2H); 7,71 (t, 1H, *J* = 7,6Hz); 7,60-7,46 (m, 5H); 7,30-7,20 (m, 3H); 7,07 (s a, 2H); 6,80 (s a, 1H); 4,67 (d, 2H, *J* = 4Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,32 min [M+1] = 485,0; HPLC Método A4: pureza del 97,1 %, tiempo de retención = 5,91 min.

EJEMPLO 173

N-(2-amino-2-oxoetil)-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinamida

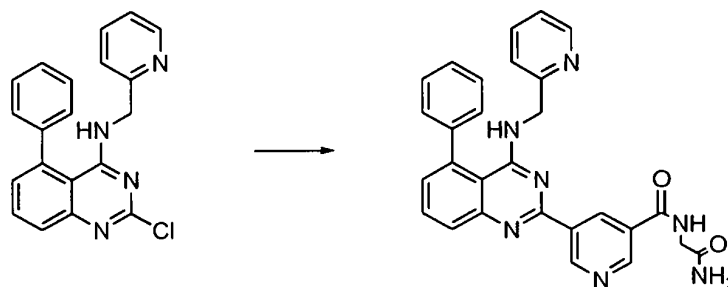


Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-ilnicotinamido)acetato de etilo



Una solución de ácido 5-bromonicotínico (4 g, 0,02 mol) en cloruro de tionilo (25 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. El exceso de cloruro de tionilo se retiró a presión reducida proporcionando cloruro de 5-bronnicotinilo, que se usó sin purificación adicional. Al cloruro de 5-bronnicotinilo (3,5 g, 13,6 mmol) se añadió etiléster de glicina (2,1 g, 20,3 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 g, 20,1 mmol) en THF (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc al 25 % en hexano, proporcionando 2-(5-bromonicotinamido)acetato de etilo 1,2 g (33 %) en forma de un sólido marrón. CLEM Método T: tiempo de retención 1,28 min [M+1] = 288,2

Etapa 2. Preparación del Ejemplo 173

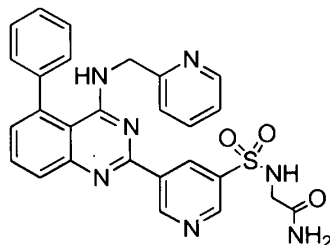


A una solución de N-(2-amino-2-oxoetil)-5-bromonicotinamida (0,220 g, 0,852 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió hexametildistaño (0,50 g, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Pd(trifenilfosfina)₄ (0,098 g, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,29 g 0,84 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 16 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, dando el Ejemplo 173 (12 mg, 4 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,76 (9s, 1H); 9,21 (s, 1H); 9,16 (s, 1H); 9,14-9,11 (m, 1H); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,94 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,86 (t, 1H, *J*

= 7,6 Hz): 7,73 (dd, 1H, $J = 7,6, 15,2$ Hz); 7,68-7,47 (m, 5H); 7,39-7,30 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, $J = 5,2, 7,6$ Hz); 7,10 (s a, 1H); 6,93 (s a, 1H); 4,77 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 3,90 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,70 min, $[M+1] = 490,2$; HPLC Método A1: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,73 min.

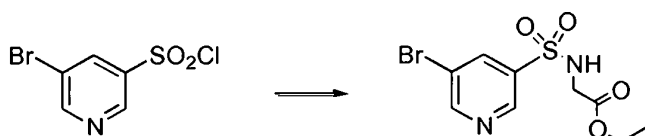
5 EJEMPLO 174

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamido)acetamida



10

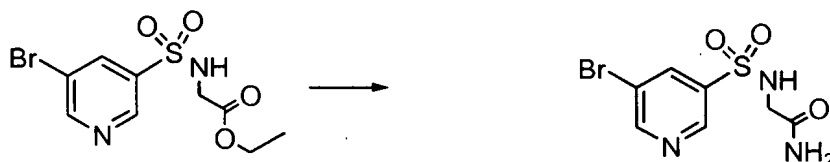
Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo



15 A una solución de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (3,5 g, 14 mmol) y etiléster de glicina (2,1 g, 20 mmol), diisopropiletamina (2,6 g, 20 mmol) en THF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La solución orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos obteniendo 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo (600 mg, 14 %); CLEM Método T: tiempo de retención 1,31 min $[M+1] = 323,325$.

20

Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetamida

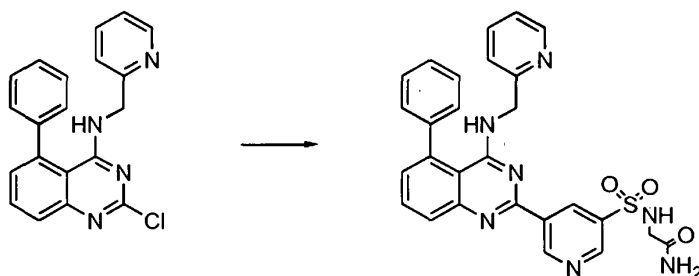


25

Una solución de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo (0,50 g, 1,7 mmol) y amoníaco en metanol (2 M, 10 ml) se calentó hasta 60 °C en un tubo sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida dando 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetamida (300 mg, 66 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,96 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 8,90 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,39 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 8,21 (s a, 1H), 7,35 (a s, 1H), 7,07 (a s, 1H), 3,5 (s, 2H). CLEM Método D: tiempo de retención 0,945 min $[M+1] = 294.296,0$.

30

Etapa 3. Ejemplo 174



35

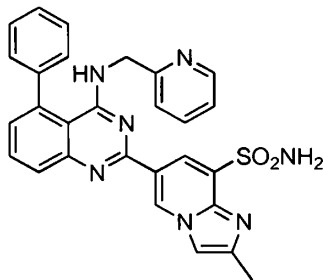
Una solución agitada de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,20 g, 0,57 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 10 minutos con argón y se añadieron $\text{Pd}(\text{TRIFENILFOSFINO})_4$ (0,06 g, 0,05 mmol) y hexametildiestaño (0,34 g, 1,03 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamida)acetamida (0,25 g, 0,86 mmol)

40

y la solución se calentó a 100 °C durante 16 horas adicionales. Se formó un precipitado y los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna dando el ejemplo 174 (0,060 g, 20 %) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,95 (dd, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 8,4 Hz), 7,86 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,73 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,07 (a s, 1H), 6,97 (t a, 1H, *J* = 3,6 Hz), 4,76 (d, 2H, *J* = 4 Hz), 3,56 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,77 min, [M+1] = 526,0; HPLC Método A1: pureza del 99,2 %, tiempo de retención = 6,709 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 175

2-metil-6-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida

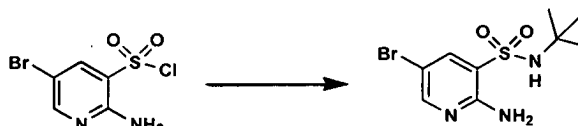


15 Etapa 1. Preparación de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo



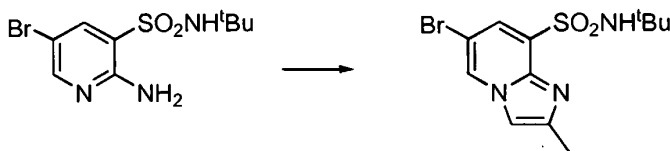
A una solución enfriada (0 °C) de ácido clorosulfónico (58 ml) en agitación enérgica se añadió 5-bromo-2-piridinamina (86,7 mmol) en porciones. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo (100 g) con agitación enérgica. El precipitado amarillo resultante se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua fría y éter de petróleo, proporcionando cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo (18 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido naranja-amarillo.

Etapa 2. Preparación de 2-amino-5-bromo-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida



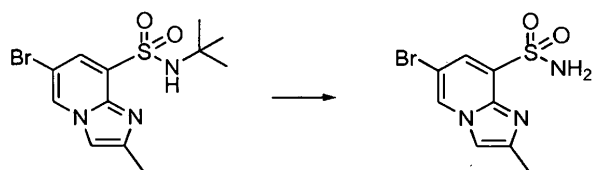
El compuesto cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo (15 g, 55 mmol) se disolvió en THF (125 ml) y a 0 °C y se añadió *t*-butilamina (6,5 g, 111 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando 2-amino-5-bromo-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida (8,4 g, 49 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,70 min [M+1] = 306,0.

Etapa 3. Preparación de 6-bromo-N-terc-butil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida



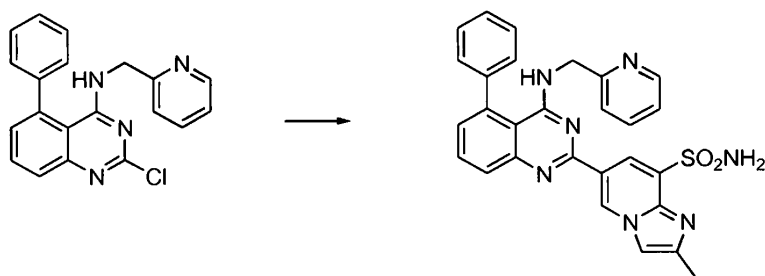
A una solución de 2-amino-5-bromo-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida (3,0 g, 9,7 mmol) en etanol (6 ml) se añadió cloroacetona (3,0 ml, 48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (5 % de metanol en DCM), dando 6-bromo-N-terc-butil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida (2,2 g, 66 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método T: tiempo de retención 1,33 min [M+1] = 346,64.

Etapa 4. Preparación de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida



El compuesto 6-bromo-N-terc-butil-2-metilimidazo [1,2-a]piridin-8-sulfonamida (1,0 g, 2,8 mmol) se agitó en TFA (6 ml) durante 16 horas. El TFA se eliminó al vacío y se añadió una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM, las porciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron, dando 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida (0,45 g, 54 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,44 min [M+1] = 292,16.

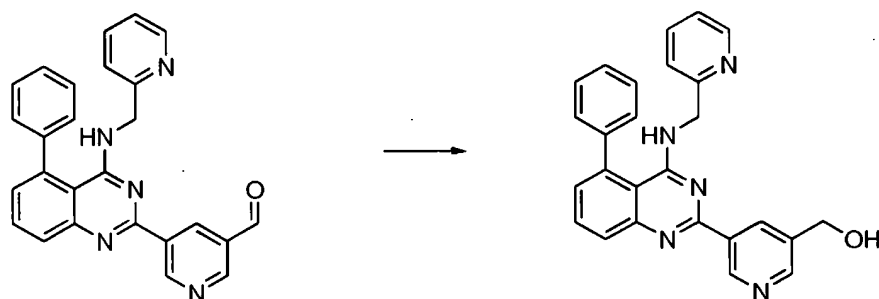
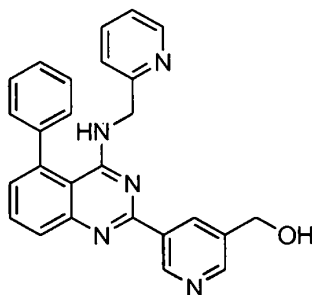
Etapa 5. Ejemplo 175



Una solución agitada de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida (0,20g, 0,68 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 10 minutos con argón y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,2 g, 0,16 mmol) y hexametildiestaño (0,25 g, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,58 g, 1,68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas adicionales. Se formó un precipitado y los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, obteniendo el Ejemplo 175 puro (30 mg, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,73 (s, 1H); 8,77 (d, 1H, J = 1,2Hz); 8,28 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 8,09 (s, 1H); 7,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,84 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 7,75 (dt, 1H, J = 6 Hz, 7,6 Hz); 7,61-7,50 (m, 6H); 7,43 (s, 1H); 7,36-7,25 (m, 3H); 6,85 (a s, 1H); 4,78 (d, 2H, J = 4 Hz); 2,46 (s, 3H). CLEM Método X: tiempo de retención 1,59 min, [M+1] = 522,2; HPLC Método A1: pureza 98,3 %, tiempo de retención = 6,63 min.

EJEMPLO 176

(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol

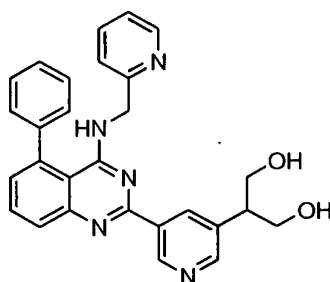


A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (descrito en el Ejemplo 191, 1,0

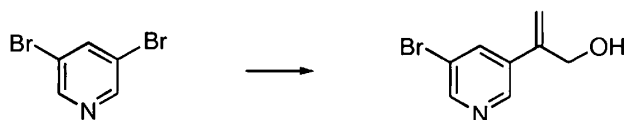
g, 2,4 mmol) en etanol (15 ml) se añadió NaBH_4 (0,28 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro amónico y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando mezcla de diclorometano/metanol como eluyente proporcionando el Ejemplo 176 (0,71 g, rendimiento del 71 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, 8,4 Hz), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H, $J = 1,2$ Hz, 7,6 Hz), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, $J = 19,2$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 7,23 (dt, 1H, $J = 1,6$, 7,2 Hz), 6,87 (t, 1H, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,47 (t, 1H, $J = 5,6$), 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 4,67 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,46 min, $[\text{M}+1] = 420,2$; HPLC Método A4: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,77 min.

EJEMPLO 177

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propan-1,3-diol

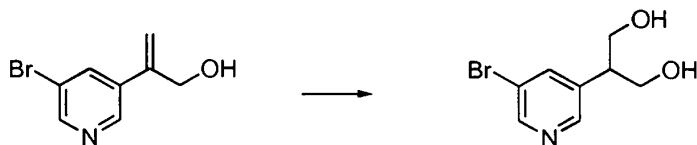


Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-en-1-ol



Un vial de microondas se cargó con 3,5-dibromo piridina (5,00 g, 21,1 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (0,185 g, 0,820 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,7 g 1,7 mmol) y tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (25 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces y se añadieron alcohol alílico (2,85 g, 49,1 mmol) y trietilamina (4,7 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añadió HCl acuoso (20 ml, 10 %) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con Na_2CO_3 saturado (20 ml) y la porción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO_2 , hexano/ $\text{EtOAc} = 8/2$) dando 2-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-en-1-ol (1,6 g, 36 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,69 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,62 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,13 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,15 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,35 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 0,96 min $[\text{M}+1] = 216$.

Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)propan-1,3-diol



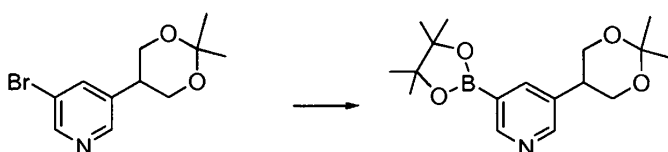
A una solución agitada de 2-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-en-1-ol (0,600 g, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C en nitrógeno se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (0,85 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió, gota a gota, hidróxido sódico (0,8 ml) 1,0 N, seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (1,0 ml, solución al 35 % en peso en agua). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, sulfito sódico acuoso y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto 2-(5-bromopiridin-3-il)propan-1,3-diol (0,29 g, 44,7 %) se aisló mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc al 50 % en hexanos en forma de un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,53 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,43 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 4,92 (s, 1H), 4,69 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 0,80 min $[\text{M}+1] = 232$.

Etapa 3. Preparación de 3-bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridina



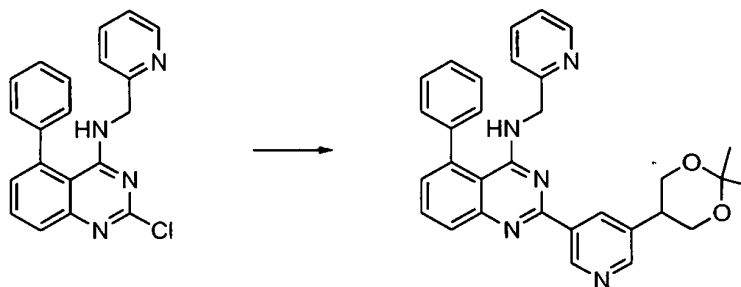
5 A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)propano-1,3-diol (0,12 g, 0,51 mmol) en DCM se añadió 2,2-dimetoxipropano (0,107 g, 1,03 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TSA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO₃ saturada y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró proporcionando la 3-bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridina (0,1 g, 71,4 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,53 (m, 2H), 8,17 (t, 2H, *J* = 2 Hz), 4,00-3,92 (m, 4H), 3,07-3,02 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

10 Etapa 4. Preparación de 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



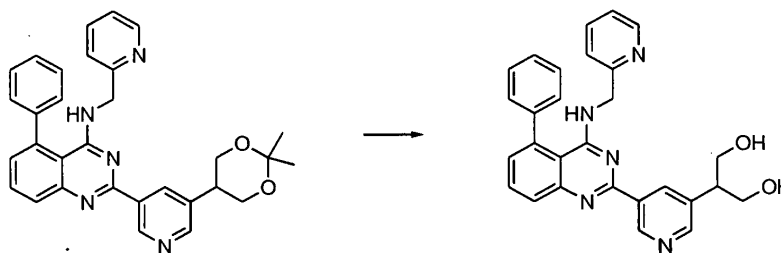
15 Una mezcla de 3-bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridina (0,10 g, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,112 g, 0,44 mmol) y acetato potásico (0,145 g, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (24 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 45 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina bruta (110 mg) en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 1,46 min [*M*+1] = 320,2.

25 Etapa 5. Preparación de 2-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina



30 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (80 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (0,5 ml) en nitrógeno se añadió 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (110 mg, 0,35 mmol) y carbonato potásico (96 mg, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (12 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 20 % en hexanos, proporcionando 2-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (45 mg, 39 %). CLEM Método T: tiempo de retención 1,75 min [*M*+1] = 504,2.

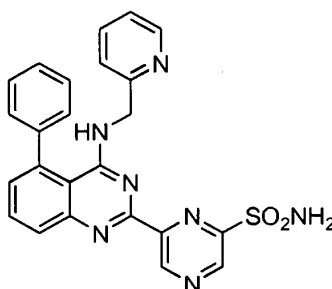
40 Etapa 6. Ejemplo 177



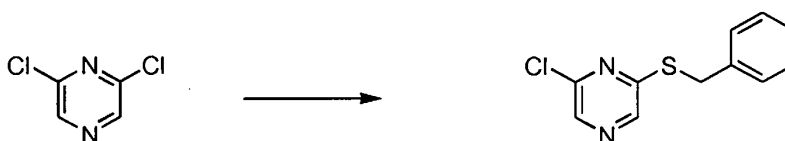
5 A una solución de 2-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (45 mg, 0,83 mmol) en metanol (5 ml) se añadió pTSA (30 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de Na_2CO_3 saturado y los disolventes volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante filtro en columna al 80 % de EtOAc en hexanos, proporcionando 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propano-1,3-diol (18 mg, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,74 (s, 1H), 9,60 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 9,56 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,90 (dd, 1H, $J = 1,2, 9,2$ Hz), 7,83 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J = 1,8, 7,6$ Hz), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,26 (dt, 1H, $J = 1,2, 8$ Hz), 6,80 (s, 1H), 4,74 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 4,70 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,30-2,95 (m, 1H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,40 min, $[\text{M}+1] = 464,2$; HPLC Método A4: pureza del 99,4 %, tiempo de retención = 5,48 min.

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 178

6-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirazin-2-sulfonamida

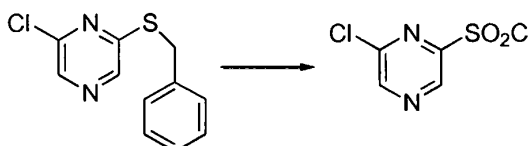


20 Etapa 1. Preparación de 2-(benciltio)-6-cloropirazina



25 A una solución agitada de 2,6-dicloropirazina (4,50 g, 30,2 mmol) y carbonato potásico (3,75 g, 27,1 mmol) en DMF (50 ml) se añadió mercaptano de bencilo (3,37 g, 27,1 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, sulfito sódico acuoso y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando 2-(benciltio)-6-cloropirazina (6,5 g, 97 %) en forma de un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método E: tiempo de retención 2,058 min $[\text{M}+1] = 236,6$.

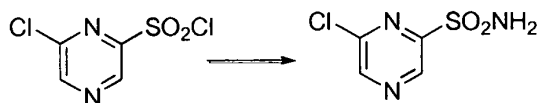
Etapa 2. Preparación de cloruro de 6-cloropirazin-2-sulfonilo



35 El compuesto 2-(benciltio)-6-cloropirazina (5,00 g, 21,2 mmol) se disolvió en una mezcla de tetracloruro de carbono y agua (200 ml/50 ml). La solución de reacción se purgó con gas cloro a 0 °C durante 30 minutos y se diluyó con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, dando cloruro de 6-cloropirazin-2-sulfonilo en

forma de un aceite marrón.

Etapa 3. Preparación de 6-cloropirazin-2-sulfonamida

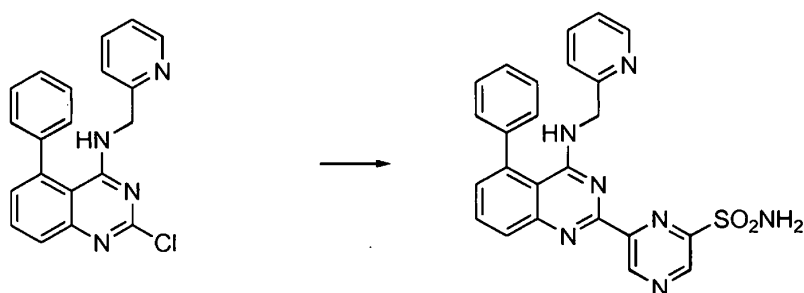


5

El residuo cloruro de 6-cloropirazin-2-sulfonilo de la etapa 1 anterior se disolvió en THF y se purgó con gas amoníaco a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un tubo sellado. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 2,5 % en diclorometano, dando 6-cloropirazin-2-sulfonamida (1,6 g, 34 %) en forma de un sólido blanco. CLEM Método W: tiempo de retención 0,638 min $[M+1] = 194,0$.

10

Etapa 4. Ejemplo 178



15

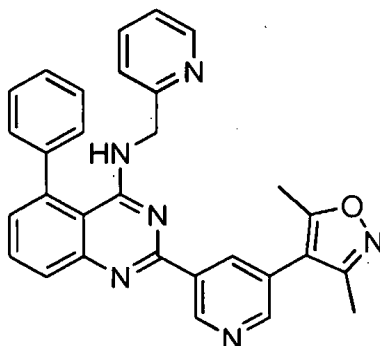
Una solución agitada de 6-cloropirazin-2-sulfonamida (0,3 g, 1,56 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 10 minutos con argón. Se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,17 g, 0,156 mmol) y hexametildiestaño (0,48 ml, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,43 g, 1,24 mmol) y LiCl (0,16 g, 4,68 mmol) en dioxano (2 ml) a través de una cánula y se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando 20 % de acetona en hexanos, después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (método H, columna: Waters SunFire 19 x 100 mm 5 um C18 y TFA/agua, acetonitrilo como eluyente) proporcionando 6-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirazin-2-sulfonamida (35 mg, 9 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,84 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,73 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,00 (s, 1H), 4,77 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,8 min, $[M+1] = 469,0$; HPLC Método A1: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 6,74 min.

20

25

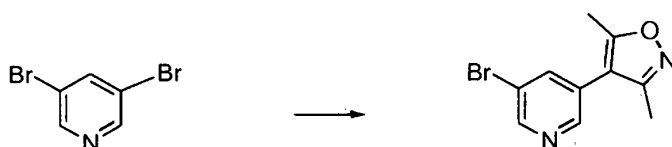
30

2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



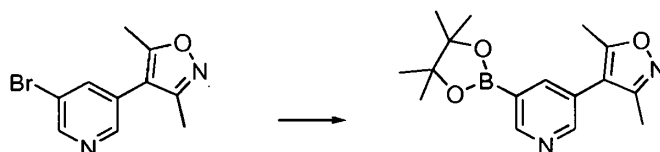
35

Etapa 1. Preparación de 4-(5-bromopiridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol



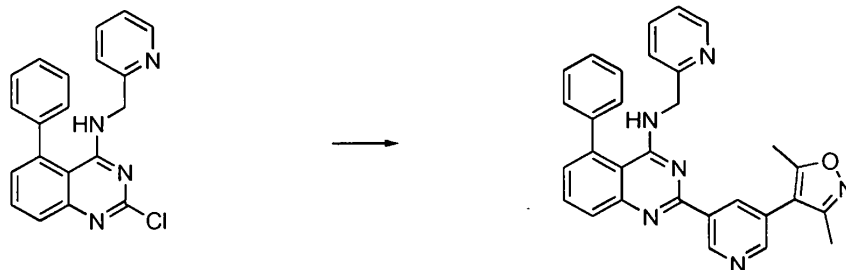
A una solución de 3,5-dibromopiridina (0,20 g, 0,85 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (0,13 g, 0,93 mmol) y carbonato potásico (0,35 g, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (62 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 4-(5-bromopiridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (0,15 g, 71 %) en forma de un sólido blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,52 min [M+1] = 253.

Etapa 2. Preparación de 3,5-dimetil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoxazol



Una mezcla de 4-(5-bromopiridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (0,16 g, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,24 g, 0,95 mmol) y acetato potásico (0,25 g, 1,40 mmol) en 2,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,036 g, 0,05 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoxazol (0,17 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método T: tiempo de retención 0,54 min [M+1] = 219,2.

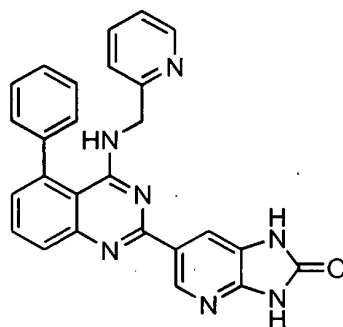
Etapa 3. Ejemplo 179



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,15 g, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió H₂O (0,55 ml) en nitrógeno. 3,5-dimetil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoxazol (0,16 g, 0,73 mmol) y carbonato potásico (0,24 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,043 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, proporcionando el Ejemplo 179 (0,08 g, 38,2 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,72 (d, 1H, *J* = 4Hz), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,26 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7,94 (s a, 1H), 7,74 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,57 (dt, 1H, *J* = 2 Hz, 7,6 Hz), 7,52-7,48 (s a, 5H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,70 (s a, 1H), 4,76 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,82 min [M+1] = 485,2. HPLC Método A1: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 7,67 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 180

6-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



Etapa 1. Preparación de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

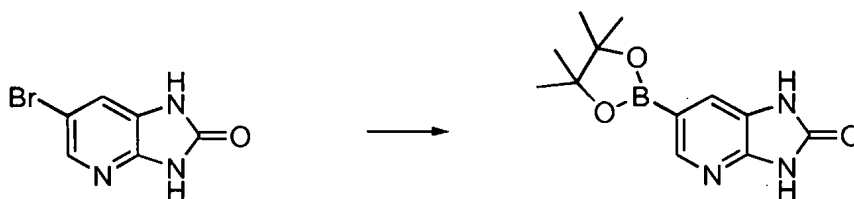


5

Una mezcla de 5-bromopiridin-2,3-diamina (2 g, 10,6 mmol) y urea (2,5 g, 41,6 mmol) se disolvió en DMF y se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró proporcionando 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,80 g, 36 %) en forma de un sólido blancuzco, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 0,98 min [M+2] = 212, 214,0.

10

Etapa 2. Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



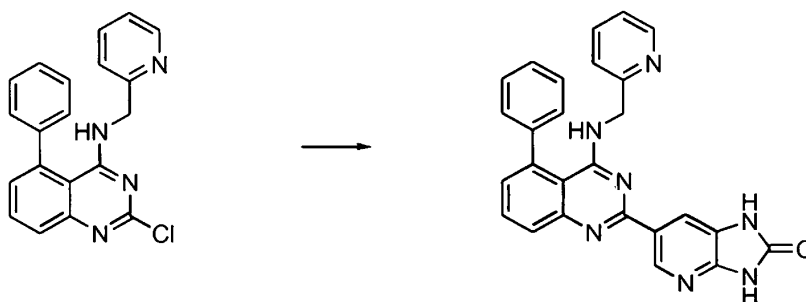
15

Una mezcla de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,500 g, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,895 g, 3,53 mmol) y acetato potásico (0,924 g, 1,40 mmol) en 9,42-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,192 g, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,3 g, 49 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,5 min [M+1] = 261,7.

20

25

Etapa 3. Ejemplo 180



30

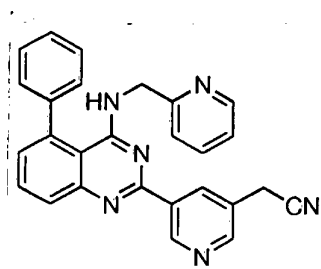
A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,025 g, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió H₂O (2 ml) en nitrógeno. 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,28 g, 1,1 mmol) y carbonato potásico (0,2 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,06 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con

35

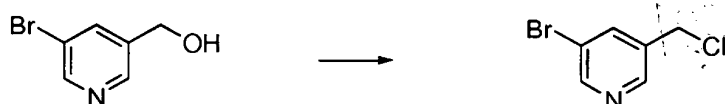
agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, proporcionando el Ejemplo 180 (0,038 g, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,14 (a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,25(d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,72 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,60-7,49 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,75 (s a, 1H), 4,72 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,56 min, [M+1] = 446,2,0. HPLC Método A1: pureza del 99,09 %, tiempo de retención = 5,83 min.

10 EJEMPLO 181

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acetonitrilo

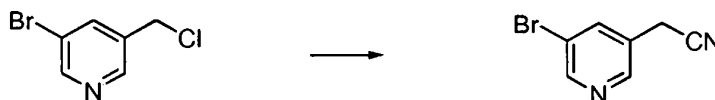


15 Etapa 1. Preparación de 3-bromo-5-clorometil-piridina



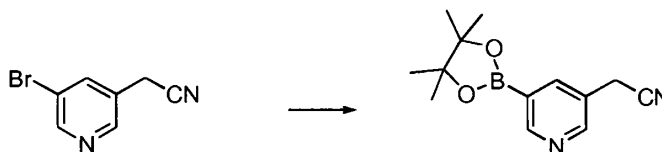
20 A una solución de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol, (0,500 g, 2,68 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g, 82 %), que se usó sin purificación adicional.

25 Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo



30 El compuesto 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g; 2,2 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió cianuro de potasio (0,21 g, 3,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 7 % de EtOAc en hexanos, proporcionando 2-(5-bromopiridin-3-il) acetonitrilo (200 mg, 46,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,68 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,51 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7,88 (t, 1H, *J* = 2 Hz), 3,77 (s, 2H).

40 Etapa 3. Preparación de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)acetonitrilo

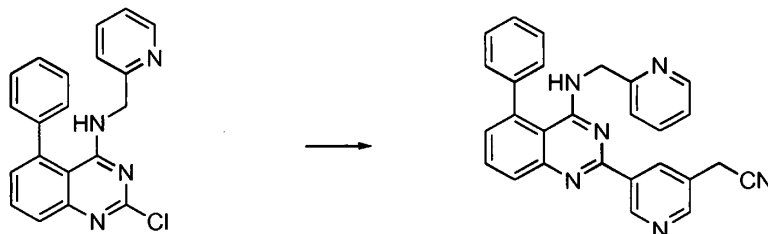


45 Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo (1,5 g, 7,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,9 g, 12 mmol) y acetato potásico (2,98 g, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (450 mg, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetonitrilo (1,6 g)

en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 1,34 min [M+1] = 245,2.

Etapa 4. Ejemplo 181

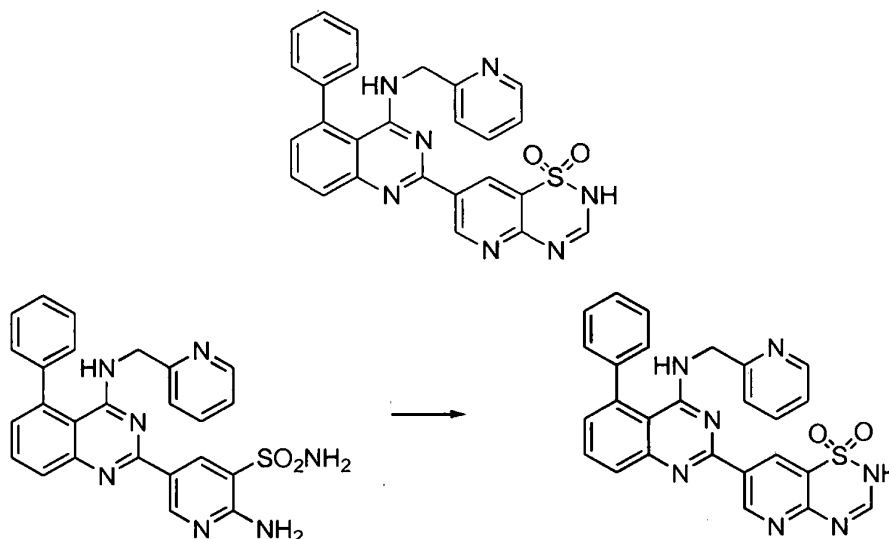
5



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (180 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadió H₂O (0,5 ml) en nitrógeno. 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetronitrilo (190 mg, 0,77 mmol) y carbonato potásico (215 mg, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (38 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente, proporcionando el Ejemplo 181 (110 mg, 49,6 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,60 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,90 (dd, 1H, *J* = 1,6, 8,4 Hz); 7,84 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,36-7,30 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,2 Hz); 6,89 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,75 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,27 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,94 min, [M-1] = 427,0; HPLC Método A1: pureza del 99,4 %, tiempo de retención = 6,95 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 182

25

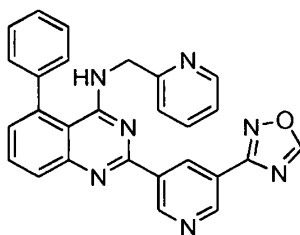


El compuesto 2-amino-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida (Ejemplo 168, 0,095 g, 0,19 mmol) se disolvió en trimetilortoformiato (10 ml) y se sometió a reflujo a 110 °C durante 16 horas. Los disolventes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de acetona al 30 % en hexanos como eluyente, proporcionando el Ejemplo 182 (4 mg, 4 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,10 (a s, 1H); 9,71 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 9,11 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 8,12 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,2, 8 Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,33 (dd, 2H, *J* = 8, 10,8 Hz); 7,23 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 6,96 (a t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,75 (d, 2H, *J* = 8 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,91 min, [M+1] = 494,2; HPLC Método A4: pureza 98,0 %, tiempo de retención = 7,65 min.

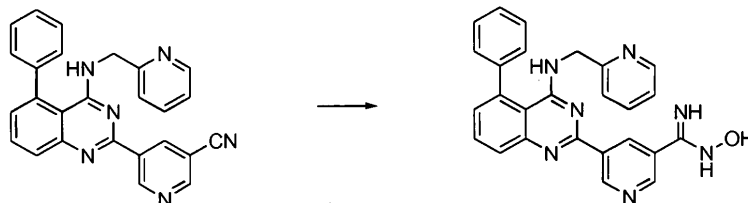
EJEMPLO 183

40

2-(5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



Etapa 1. Preparación de N-hidroxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinimidamida

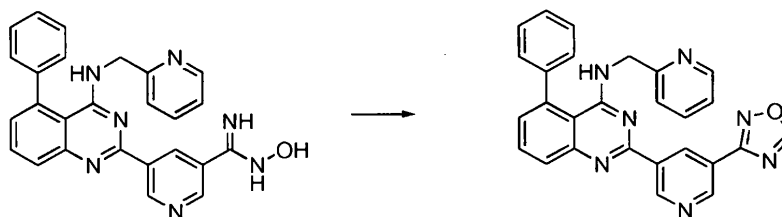


5

A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinonitrilo de etilo (descrito en el Ejemplo 6, 0,10 g, 0,24 mmol) en etanol (5 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,033 g, 0,48 mmol) y carbonato potásico (0,076 g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80 °C durante 16 horas. El disolvente etanol se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró, proporcionando N-hidroxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinimidamida (0,2 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método X: tiempo de retención 1,788 min [M+1] = 448,0.

10

Etapa 2. Ejemplo 183



15

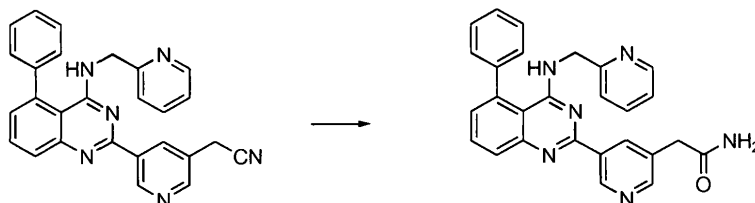
N-hidroxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinimidamida (0,10 g, 0,22 mmol) se disolvió en trimetilortoformiato (5 ml) y se añadió pTSA (cat.). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100 °C durante 16 horas. Los disolventes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice en 1,6 % de metanol en DCM, proporcionando el Ejemplo 183 (4 mg, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 9,37-9,31 (m, 2H); 8,25 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 7,96 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,87 (dd, 1H, *J* = 6,8, 8,4 Hz); 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,40-7,33 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, *J* = 4,8, 6,8 Hz); 6,94 (as, 1H); 4,77 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,03 min, [M+1] = 458,2; HPLC Método A4: pureza 94,7 %, tiempo de retención = 7,4 min.

20

25

EJEMPLO 184

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acetamida



30

A una solución de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il) acetonitrilo (Ejemplo 181) (70 mg, 20,1 mmol) en etanol/H₂O (3/3 ml) se añadió hidróxido sódico (40 mg, 1,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/DCM, 2,5:97,5) proporcionando el Ejemplo 184 (32 mg, 44 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,50 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,89 (dd, 1H, *J* = 1,2, 7,6 Hz); 7,83 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,65 (a s, 1H); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,38-7,30

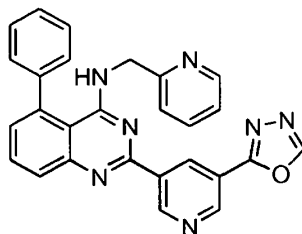
35

(m, 2H); 7,23 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz); 7,22 (a s, 1H); 6,84 (a s, 1H); 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 3,57 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,72 min, $[M+1] = 447,2$; HPLC Método A4: pureza 97,8 %, tiempo de retención = 5,48 min.

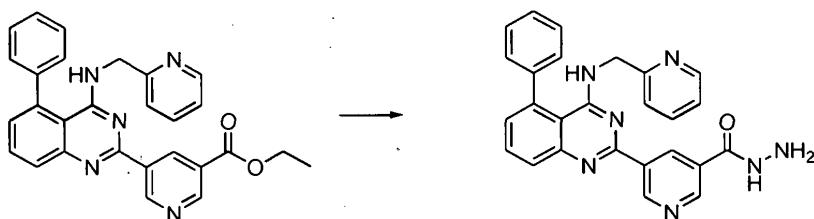
EJEMPLO 185

5

2-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



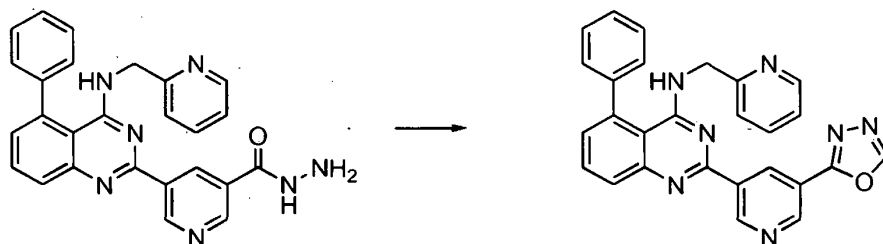
10 Etapa 1. Preparación de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida



15 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinato de etilo (Ejemplo 43) (0,2 g, 0,43 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidracina hidratada (0,1 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80 °C durante 16 horas. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró, proporcionando 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida (0,2 g, bruto), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método E: tiempo de retención 1,8 min $[M+1] = 447,50$.

20

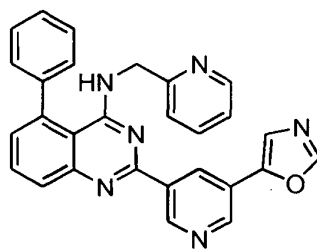
Etapa 2. Ejemplo 185



25 El compuesto 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida (0,2 g, 0,44 mmol) se disolvió en trimetilortoformiato (5 ml). Se añadió pTSA (catalítico) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 110 °C durante 16 horas. Los disolventes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con 1,7 % de metanol en DCM proporcionando el ejemplo 185 (4 mg, 2 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H, $J = 1,2, 1,8$ Hz); 7,87 (dd, 1H, $J = 7,2, 8$ Hz); 7,74 (dt, 1H, $J = 1,8$ Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,34 (dd, 2H, $J = 7,2, 12,8$ Hz); 7,25 (dd, 1H, $J = 4,8, 6,4$ Hz); 6,95 (t, 1H, $J = 4$ Hz); 4,77 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,91 min, $[M+1] = 458,2$; HPLC Método A1: pureza 96,7 %, tiempo de retención = 6,85 min.

35 EJEMPLO 186

2-(5-oxazol-3-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



Etapa 1. Preparación de 5-(5-bromopiridin-3-il)oxazol



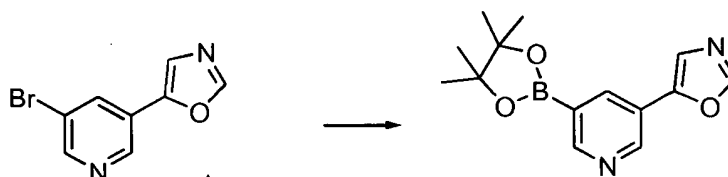
5

A una solución de 5-bromonicotinaldehído (0,2 g, 1 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió K_2CO_3 (0,3 g, 2 mmol) seguido de TOSMIC (0,27 g, 1,39 mmol). La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 2 horas. El metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM, después se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando MeOH al 2,1 % en DCM como eluyente, proporcionando 5-(5-bromopiridin-3-il)oxazol (0,12 g, 50 %). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,39 min $[M+1] = 225,0$.

10

Etapa 2. Preparación de 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)oxazol

15

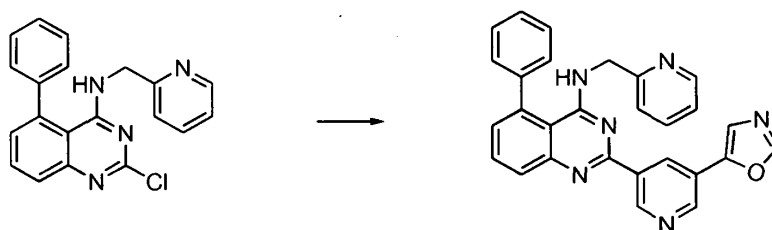


Una mezcla de 5-(5-bromopiridin-3-il)oxazol (0,10 g, 0,044 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,17 g, 0,60 mmol) y acetato potásico (0,129 g, 1,3 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,017 g, 0,022 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxazol (0,1 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 1,45 min $[M+1] = 273,2$.

20

25

Etapa 3. Ejemplo 186



30

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,115 g, 0,330 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H_2O (1,5 ml) en nitrógeno se añadió 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxazol (0,10 g, 0,36 mmol) y carbonato potásico (0,136 g, 0,990 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,026 g, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano, proporcionando 2-(5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,015 g) en forma de un sólido marrón. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 9,70 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,27 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz); 8,03 (s, 1H); 7,77 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,70-7,58 (m, 2H); 7,54-7,47 (m, 5H); 7,33-7,28 (m, 1H); 7,20-7,10 (m, 5H); 6,82 (a, 1h); 4,80 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz). CLEM Método Y: tiempo de

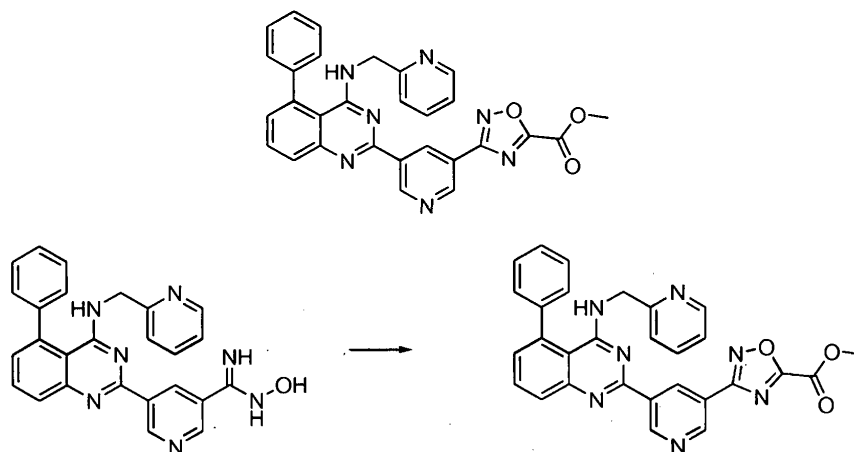
35

40

retención 1,98 min, $[M+1] = 457,2$; HPLC Método A1: pureza del 98,7 %, tiempo de retención = 7,09 min.

EJEMPLO 187

5 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo



10

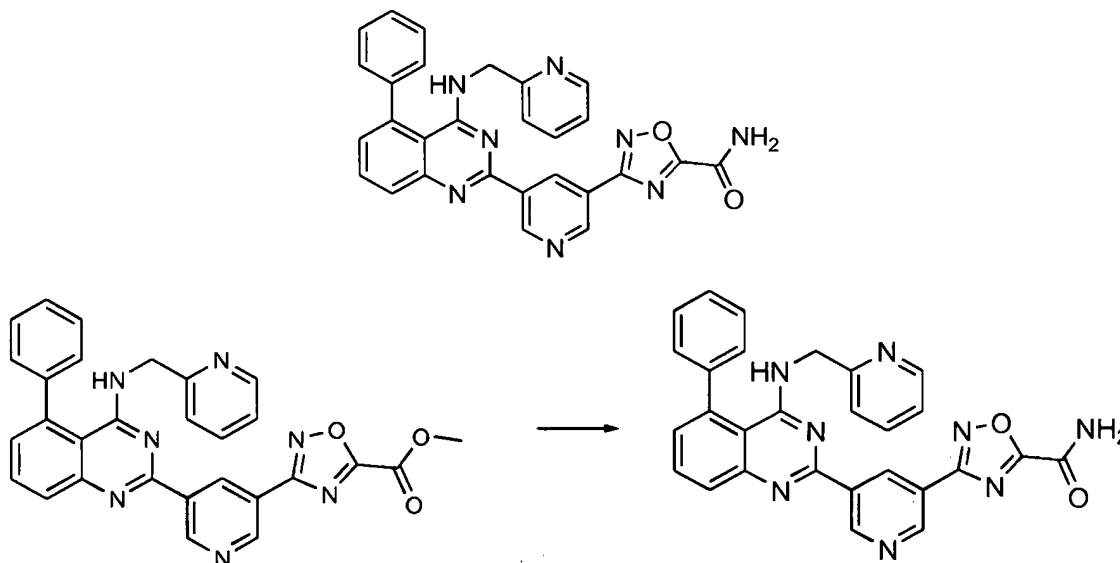
A una solución de N-hidroxi-3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (descrito en el Ejemplo 183, 1,0 g, 2,2 mmol) en CDE a 0 °C se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,31 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió oxiclورو de fósforo (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano, proporcionando el Ejemplo 187 (270 mg, 23 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,85 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 8,27 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 7,98 (dd, 1H, $J = 1,2, 8$ Hz); 7,87 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,76 (t, 1H, $J = 3$ Hz); 7,63-7,53 (m, 5H); 7,41-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, $J = 6$ Hz); 6,95 (s a, 1H); 4,77 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 4,05 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,09 min, $[M+1] = 516,2$; HPLC Método A4: pureza del 97,4 %, tiempo de retención = 8,77 min.

15

20

EJEMPLO 188

25 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



30

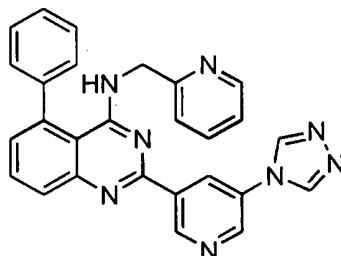
A una solución de 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 187, 0,080 g, 0,15 mmol) se añadió amoníaco en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida proporcionando el Ejemplo 188 (0,032 g, 45 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,84 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 8,80 (s a, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,26 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,98 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,87 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 7,74 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 7,63-

35

7,50 (m, 3H); 7,41-7,33 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 6,96 (a t, 1H, $J = 4$ Hz); 4,78 (d, 2H, $J = 4$ Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,89 min, $[M+1] = 501,2$. HPLC Método A1: pureza 96,4 %, tiempo de retención = 7,05 min.

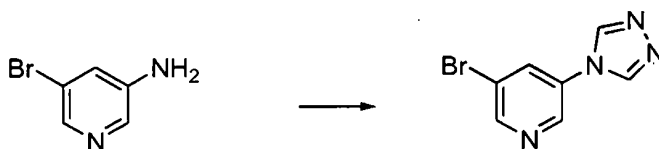
5 EJEMPLO 189

2-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



10

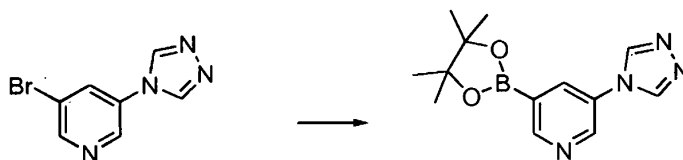
Etapla 1. Preparación de 3-bromo-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina



15 Una mezcla de 3-bromo-5-amino-piridina (0,30 g, 1,7 mmol) y N,N-diformailhidracina (0,15 g, 1,7 mmol) se calentó a 150 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Se formó un precipitado que se disolvió en etanol caliente y después se filtró. Al filtrado se añadió éter dietílico a temperatura ambiente y la suspensión espesa se agitó durante la noche. El sólido resultante se separó y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos como eluyente, proporcionando 3-bromo-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina (130 mg, rendimiento del 33 %) en forma de sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,24 (s, 2H); 9,03 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,79 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,60 (t, 1H, $J = 2$ Hz).

20

Etapla 2. Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina

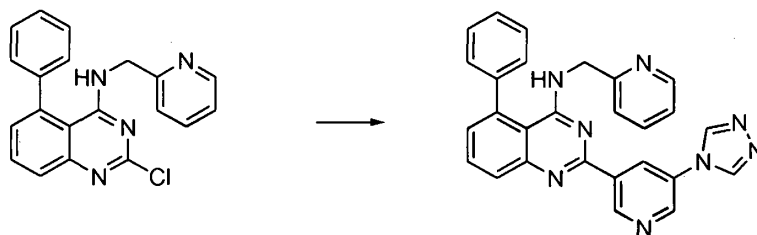


25

Una mezcla de 3-bromo-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina (0,12 g, 0,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,16 g, 0,60 mmol) y acetato potásico (0,15 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,043 g, 0,05 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina (150 mg), que se usó sin purificación adicional.

30

35 Etapa 3. Ejemplo 189



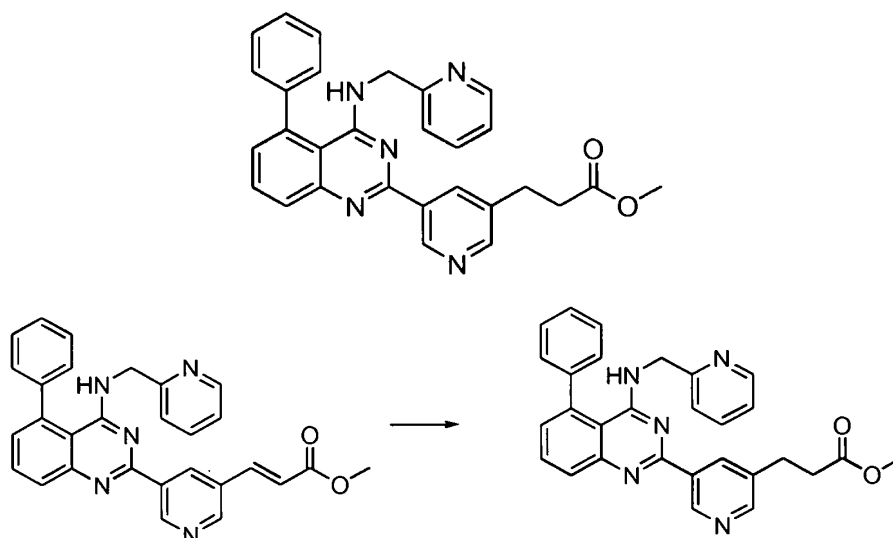
40

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (180 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H $_2$ O (1,5 ml) en nitrógeno se añadió 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina (150 mg, 0,700 mmol), y carbonato potásico (215 mg, 1,50 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó

con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,041 g, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa usando 5 % de metanol en diclorometano dando el Ejemplo 189 (6 mg, rendimiento del 3 %) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz), 7,86 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz), 7,50-7,62 (m, 5H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,23 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,97 (t, 1H, *J* = 4 Hz), 4,79 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,79 min, [M-1] = 455,2; HPLC Método A3: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 13,5 min.

EJEMPLO 190

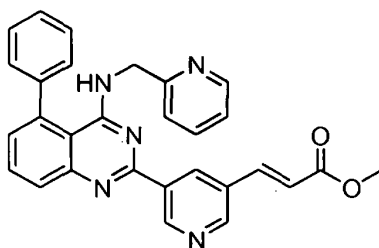
3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanoato de metilo



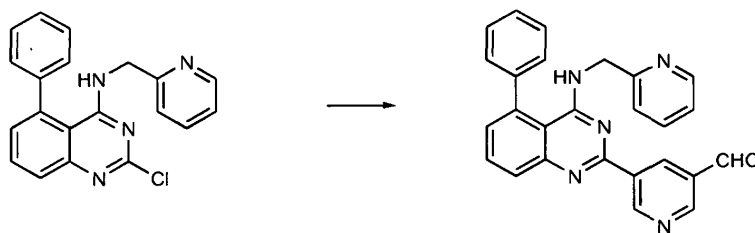
A una solución de 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo 191, preparado de un modo similar al procedimiento descrito más adelante, 0,3 g, 6,3 mmol) en etanol (7 ml) se añadió un 10 % de paladio sobre carbono (100 mg). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol en DCM (2:98) como eluyente proporcionando el Ejemplo 190 (180 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,23 (a s, 1H), 7,87 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,82 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,72 (dt, 1H, *J* = 2, 7,6 Hz), 7,63 -7,49 (m, 5H), 7,36 -7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H, *J* = 5,2, 6,8 Hz), 6,83 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 4,73 (d, 2H, *J* = 2 Hz), 3,00 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,76 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,17 min, [M+1] = 476,2; HPLC Método A1: pureza del 98,7 %, tiempo de retención = 7,10 min.

EJEMPLO 191

3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-metilo

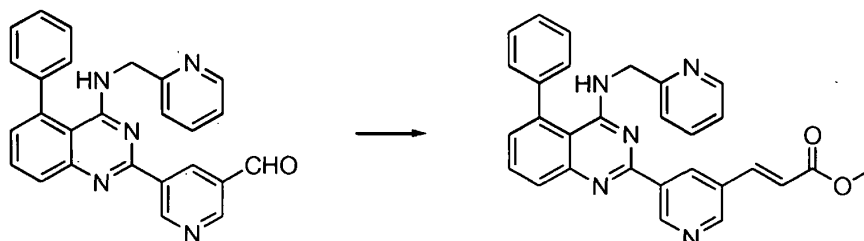


Etapa 1. Preparación de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinaldehído



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (2 g, 5,7 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y H₂O (8 ml) en nitrógeno se añadió 5-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinaldehído (1,48 g, 6,30 mmol), y carbonato potásico (2,39 g, 17,0 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y, después, se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,46 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 2,7 % de MeOH en DCM como eluyente, dando 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinaldehído (1,8 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido blancuzco. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,99 min [M+1] = 418,4.

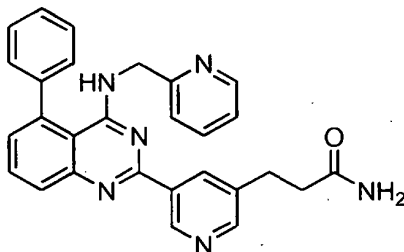
Etapa 2. Ejemplo 191



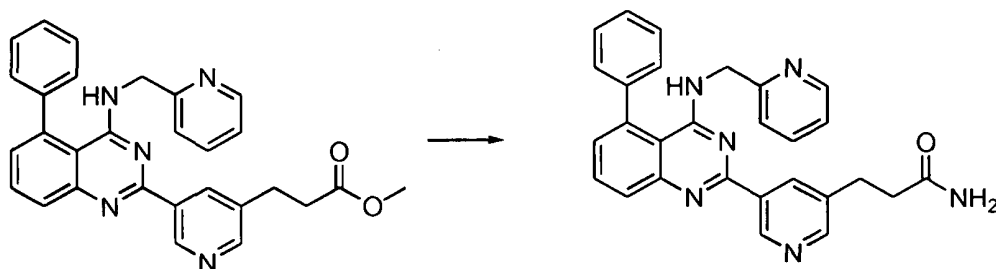
A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (250 mg, 0,60 mmol) en THF (15 ml) se añadió (trifenilfosforanilidina)acetato de metilo (300 mg, 0,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida dando un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 20 % de EtOAc, hexano como eluyente proporcionando el Ejemplo 191 (0,18 g, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,8, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-7,89 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 5H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,15 min [M+1] = 474,1; HPLC Método A1: pureza 99,0 %, tiempo de retención = 7,85 min.

EJEMPLO 192

3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanamida



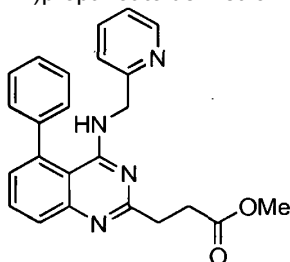
35



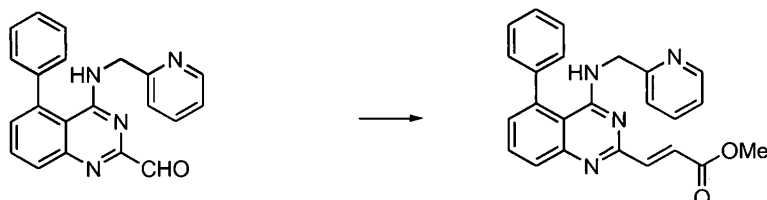
Una solución del Ejemplo 190 (0,1 g, 0,2 mmol) en NH_3 (2,0 M en MeOH, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente en un vaso sellado durante 30 minutos. Después de este tiempo, el sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó con metanol enfriado con hielo. El sólido se purificó después mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 5 % de metanol en DCM como eluyente proporcionando el Ejemplo 192 (35 mg, 35 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,45 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 4$ Hz); 7,88 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,0$ Hz); 7,80 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 7,72 (dt, 1H, $J = 1,2, 8$ Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,40-7,30 (m, 2H); 7,29 (dd, 1H, $J = 1,2, 7,2$ Hz); 7,23 (dd, 1H, $J = 5,2, 6,8$ Hz); 6,84 (t, 1H, 3,2 Hz); 4,73 (d, 2H, 4 Hz); 2,95 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 2,48 (t, 2H, 7,6 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,64 min, $[\text{M}+1] = 461,2$; HPLC Método A1: pureza del 99,1 %, tiempo de retención = 5,76 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 193

15 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)propanoato de metilo

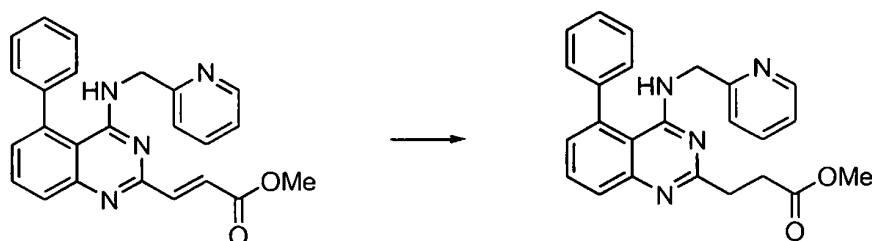


Etapa 1. Preparación de 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (E)-metilo



A una solución de fosonoacetato de trimetilo (0,225 g, 1,00 mmol) en THF (20 ml) se añadió hidruro sódico al 95 % (0,050 g, 2,0 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y, después, a la mezcla de reacción se añadió 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (Ejemplo 212, preparado de un modo similar al procedimiento descrito más adelante, 0,340 g, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y al residuo resultante se sometió a una cromatografía en columna en gel de sílice usando MeOH al 5 % en cloroformo como eluyente, proporcionando 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) acrilato de (E)-metilo (0,30 g, 72 %). CLEM Método V: tiempo de retención 1,94 min $[\text{M}+1] = 411,2$.

Etapa 2. Ejemplo 193

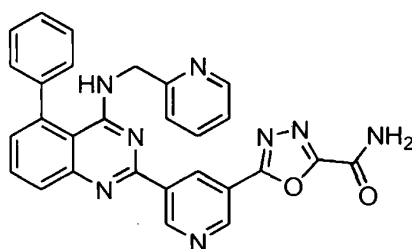


35

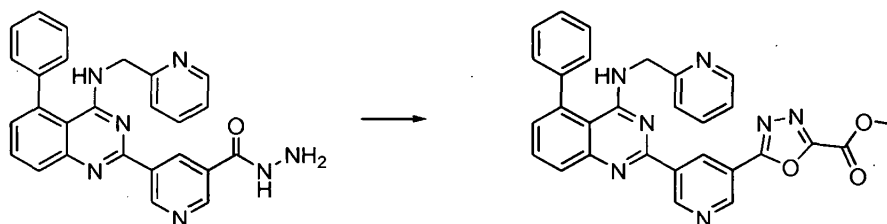
5 A una solución de 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) acrilato de (E)-etilo (0,150 g, 0,370 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 14 horas. Después de este tiempo, la mezcla se filtró proporcionando el Ejemplo 193 (110 mg, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,76-7,66 (m, 3H); 7,55-7,45 (m, 5H); 7,24-7,19 (m, 3H); 6,65 (a s, 1H); 4,54 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz); 3,60 (s, 3H); 3,06 (t, 2H, *J* = 6 Hz); 2,82 (t, 2H, *J* = 6 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,87 min, [M+1] = 399,4; HPLC Método A1: pureza 94,0 %, tiempo de retención = 6,32 min.

10 EJEMPLO 194

5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

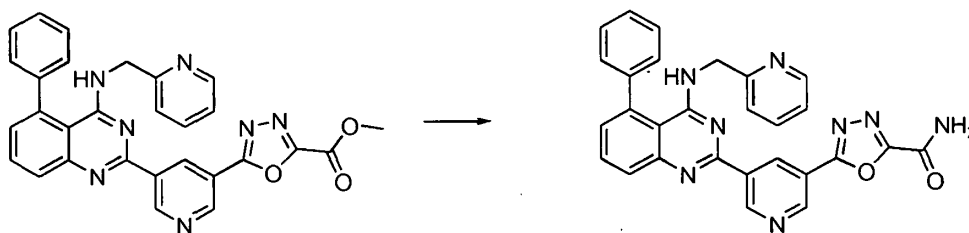


15 Etapa 1. Preparación de 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo



20 A una solución de 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinohidrazida (del Ejemplo 185, 0,30 g, 0,66 mmol) en DCM a 0 °C se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,062 ml, 0,66 mmol) y carbonato potásico (0,273 g, 1,90 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, se añadió agua y la mezcla se extrajo en DCM, se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM. Se añadieron anhídrido triflico (0,187 ml, 1,1 mmol) y piridina (0,149 ml, 1,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (100 ml). La capa de DCM se lavó con agua y salmuera. La purificación cromatográfica proporcionó 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (270 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H). CLEM Método Q: tiempo de retención 1,39 min; [M+1] = 514,5; HPLC Método B: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

35 Etapa 2. Ejemplo 194

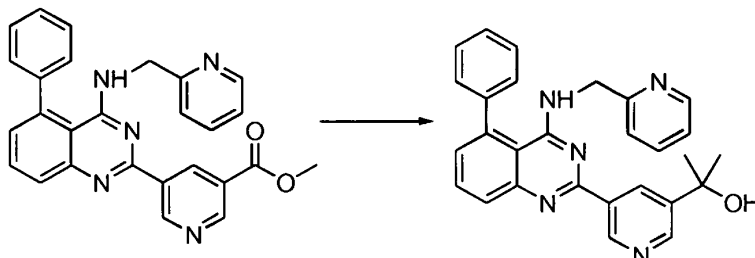


40 Una solución del 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (0,0700 g, 0,136 mmol) en NH₃ (2,0 M en MeOH, 10 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente sellado durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando el producto bruto. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/hexanos proporcionando el Ejemplo 194 (0,06 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,72 (t, *J* =

7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J=4,0$ Hz, 2H). CLEM Método Q: tiempo de retención 1,39 min $[M+1] = 499,50$. Método B HPLC: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

5 EJEMPLO 195

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propan-2-ol



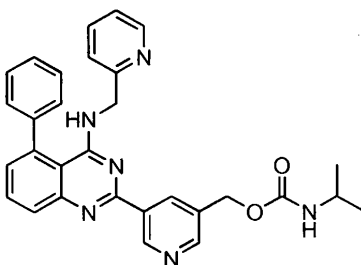
10

A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinato de metilo (del Ejemplo 43, 0,30 g, 0,67 mmol) en THF (10 ml) se añadió yoduro de metilmagnesio (3,3 ml, 10 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml).
 15 Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5 % de metanol en diclorometano), dando el Ejemplo 195 (0,090 g, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,85 (dt, 1H, $J=7,2, 8$ Hz), 7,74 (m, 1H), 7,60-7,51(m, 5H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, $J=4,8, 7,6$ Hz), 6,80 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (d, 2H, $J=4$ Hz), 1,51 (s,6H). Método B HPLC: pureza del 99,0 %, tiempo de retención = 7,26 min; CLEM Método E: tiempo de retención 1,8 min $[M+1] = 447,50$.

20

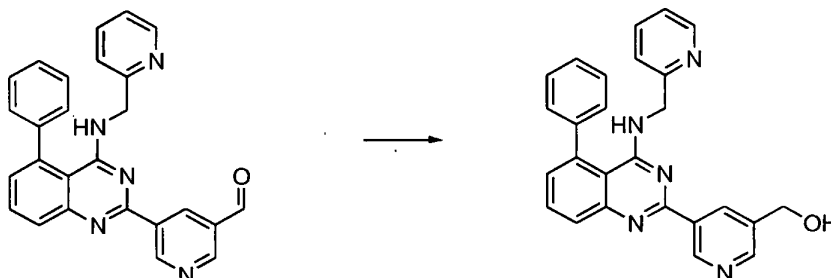
EJEMPLO 196

25 Isopropilcarbamato de (5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol



Etapa 1. Preparación de (5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol

30



A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (del Ejemplo 191, 1,0 g, 2,4 mmol) en etanol (15 ml) se añadió NaBH_4 (0,28 g, 7,19 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo se añadió una solución saturada de cloruro amónico y la mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un 2 % de metanol en DCM como eluyente, proporcionando (5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol (0,71 g, rendimiento del 71 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J=4,8$ Hz), 7,88 (dd, 1H, $J=7,6$ Hz, 8,4 Hz), 7,85 – 7,80

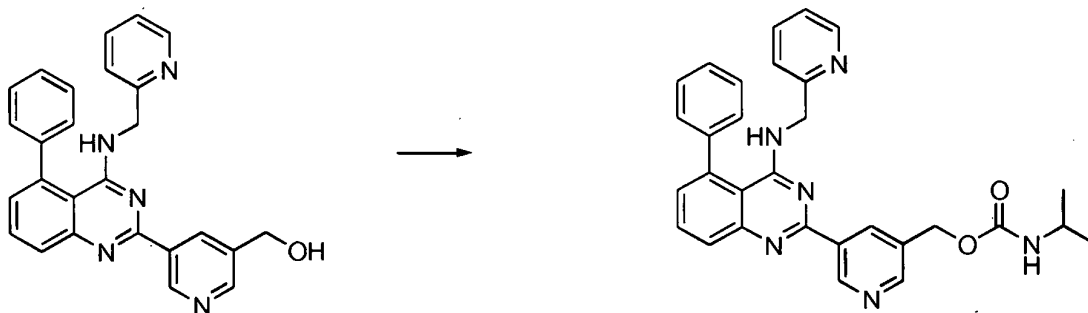
35

40

(m, 1H), 7,73 (dt, 1H, $J = 1,2$ Hz, 7,6 Hz), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, $J = 19,2$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 7,23 (dt, 1H, $J = 1,6$, 7,2 Hz), 6,87 (t, 1H, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,47 (t, 1H, $J = 5,6$), 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 4,67 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,46 min, $[M+1] = 420,2$; HPLC Método A2: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,77 min.

5

Etapa 2. Ejemplo 196

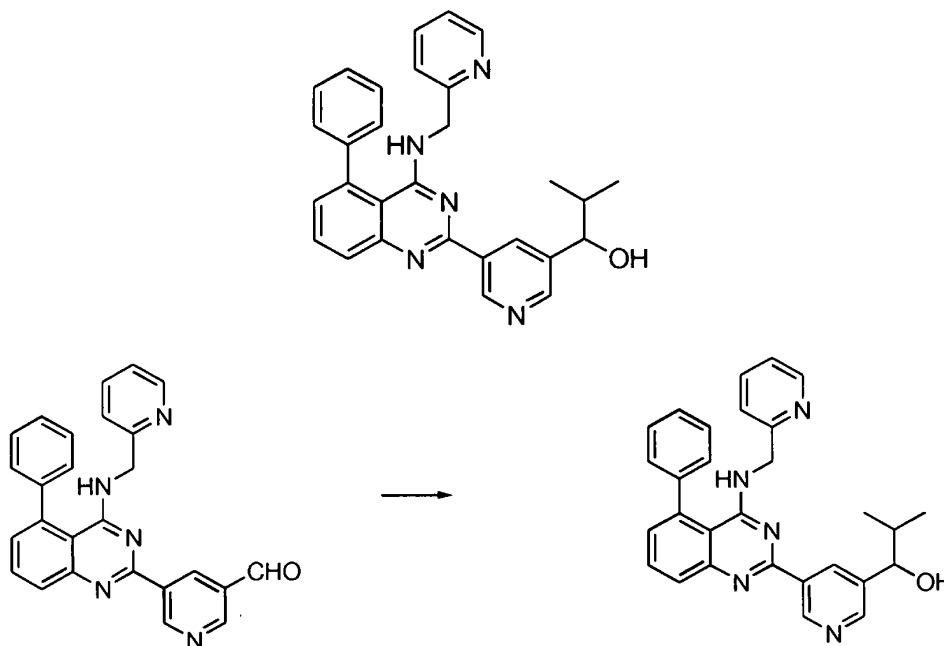


- 10 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol (0,050 g, 0,12 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DMAP (0,014 g, 0,12 mmol), seguido de isopropilisocianato (0,010 g, 0,12 mmol) a 0 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 45 °C, temperatura a la que se agitó durante 8 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El
- 15 residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de MeOH en DCM), proporcionando el Ejemplo 196 (30 mg, rendimiento del 50 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,59 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,88 9dd, 1H, $J = 1,2$, 8 Hz); 7,84 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,73 (dt, 1H, $J = 1,6$, 7,6 Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 3H); 7,23 (dd, 1H, $J = 1,6$, 7,2 Hz); 6,87 (s a, 1H); 5,18 (s a, 1H); 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 3,72-3,60 (m, 1H); 1,08 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,00 min, $[M+1] = 505,4$; HPLC Método
- 20 A1: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 8,12 min.

EJEMPLO 197

2-metil-1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propan-1-ol

25

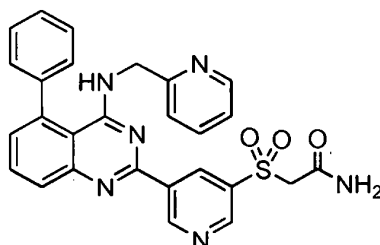


- 30 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (del ejemplo 191, 0,15 g, 0,35 mmol) en THF a -78 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 10 eq.). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico (2 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se
- 35 concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de MeOH

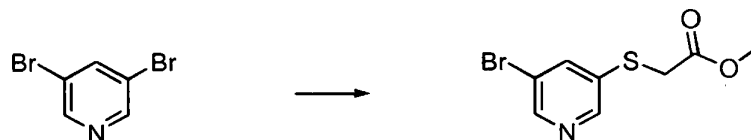
en DCM) dando el Ejemplo 197 racémico (20 mg, rendimiento del 12 %). El racemato se separó en los correspondientes enantiómeros usando HPLC quiral, proporcionando el enantiómero 1 puro (4 mg) y el enantiómero 2 (3,5 mg), respectivamente. HPLC QUIRAL: (CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil (85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1ml/min). Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 8,55 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz); 7,61-7,50 (m, 4H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 9,2 Hz); 6,81 (s a, 1H); 5,42 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4 Hz); 4,45 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 2,00-2,90 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 0,82 (t, 3H, J = 6,4 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 462,2; HPLC Método A1: pureza del 99,0 %, tiempo de retención = 6,93 min. HPLC QUIRAL: Tiempo de retención 19,78 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil (hexano (85), etanol (15); caudal: 1ml/min)}. Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 8,55 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz); 7,61-7,50 (m, 4H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 9,2 Hz); 6,81 (s a, 1H); 5,42 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4 Hz); 4,45 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 2,00-2,90 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 0,82 (t, 3H, J = 6,4 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 462,2; HPLC Método A1: pureza del 96,9 %, tiempo de retención = 6,93 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 22,02 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil (hexano (85), etanol (15); caudal: 1ml/min)}.

EJEMPLO 198

20 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)ilsulfonil)acetamida

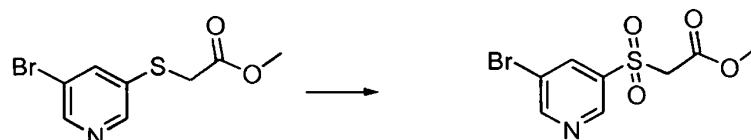


25 Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-iltio)acetato de metilo



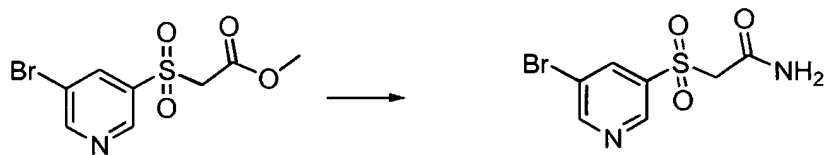
A una solución de hidruro sódico (0,518 g, 21,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió, gota a gota, una solución de metiltioglicolato (2 g, 18 mmol) en DMF (6 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, gota a gota se añadió una solución de 3,5-dibromopiridina (4,46 g, 18 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hielo y la suspensión espesa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1,5 % de metanol en DCM) dando 2-(5-bromopiridin-3-iltio) acetato de metilo (1,2 g, rendimiento del 24 %). LCME Método A: tiempo de retención 1,49 min [M+1] = 262.

40 Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)acetato de metilo



A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-iltio)acetato de metilo (1,2 g, 4,6 mmol) en MeOH:H₂O (12 ml) a una proporción de 3:1 se añadió oxona (2,8 g, 4,6 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1,5 % de metanol en DCM) dando 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil) acetato de metilo (0,6 g, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,11 (d, 1H, J = 2Hz); 9,02 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,57 (t, 1H, J = 2 Hz); 4,95 (s, 2H); 3,63 (s, 3H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,12 min [M+1] = 294,0.

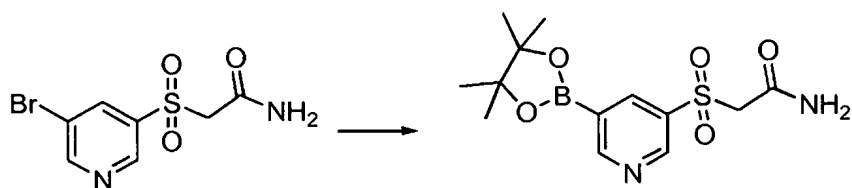
Etapa 3. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonyl)acetamida



- 5 A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonyl)acetato de metilo (0,2 g, 0,67 mmol) se añadió un 5 % de amoniaco en metanol (10 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonyl)acetamida (0,2 g) en forma de un sólido blanco. CLEM Método W: tiempo de retención 0,92 min [M-1] = 277,0.

10

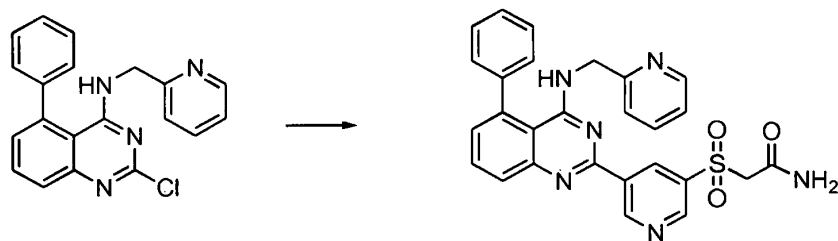
Etapa 4. Preparación de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ilsulfonyl)acetamida



- 15 Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonyl)acetamida (0,2 g, 0,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,27 g, 1 mmol) y acetato potásico (0,2 g, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,028 g, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en el microondas hasta 100 °C, durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilsulfonyl)acetamida (0,170 g), que se usó sin purificación adicional.

20

Etapa 5. Ejemplo 198



25

- A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,182 g, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1,2 ml) en nitrógeno se añadió 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilsulfonyl)acetamida (0,170 g, 0,57 mmol) y carbonato potásico (0,215 g, 1,56 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,042 g, 0,052 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna dando el Ejemplo 198 (0,020 g, rendimiento del 8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,89 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4Hz); 7,88 (dd, 1H, J = 7,2, 8,4Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 2, 7,6 Hz); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,45 (a s, 1H); 7,39-7,33 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 6,96 (a s, 1H); 4,77 (d, 2H, J = 4Hz); 4,49 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,83 min, [M-1] = 509,0; HPLC Método A1: pureza del 96,2 %, tiempo de retención = 6,79 min.

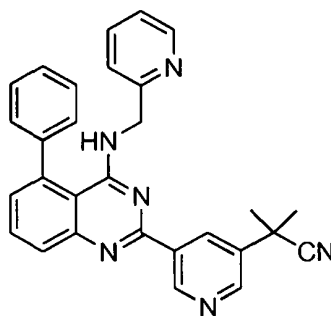
30

35

40

EJEMPLO 199

- 45 2-metil-2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo



Etapa 1. Preparación de 3-bromo-5-clorometilpiridina



5

A una solución de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (0,5 g, 2,68 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g, 82 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo



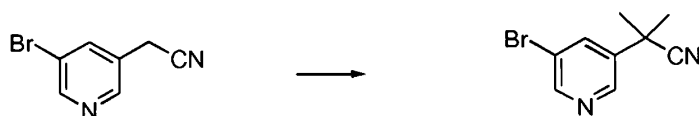
15

A una solución de 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g; 2,18 mmol) en DMF (10 ml) se añadió cianuro de potasio (0,21 g, 3,27 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando 2-(5-bromopiridin-3-il) acetonitrilo (200 mg, 46,5 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,68 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,51 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,88 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 3,77 (s, 2H).

20

25

Etapa 3. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanonitrilo

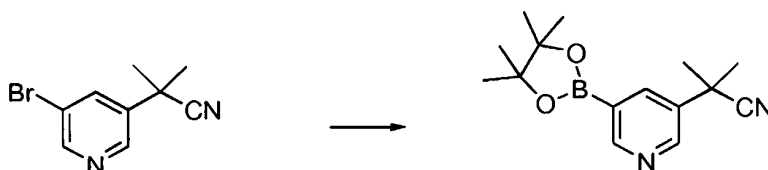


30

A una suspensión de NaH (95 %, 0,17 g, 7,1 mmol) en THF se añadió una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo (0,7 g, 3,0 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar este periodo, se añadió yoduro de metilo (0,66 ml, 8,9 mmol) y, después, la agitación continuó durante 16 horas adicionales. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro amónico saturado y después se extrajo en acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (15 % de acetato de etilo en hexanos) dando 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanonitrilo (0,35 g, 56 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,67 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,45 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,73 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

35

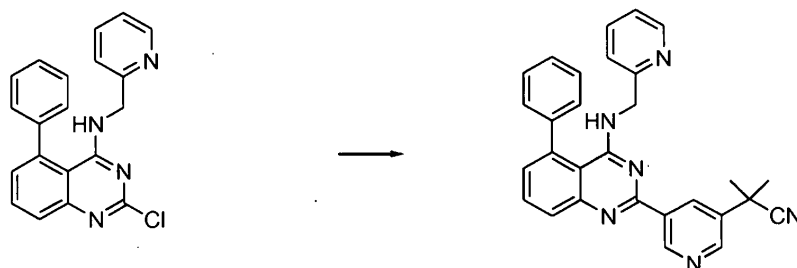
Etapa 4. Preparación de 2-metil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)propanonitrilo



40

Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanonitrilo (0,4 g, 1,77 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,67 g, 2,65 mmol) y acetato potásico (0,69 g, 1,40 mmol) en 7,04-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo, se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,11 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno y después en el microondas hasta 120 °C, durante 45 minutos. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 2-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (0,53 g), que se usó sin purificación adicional.

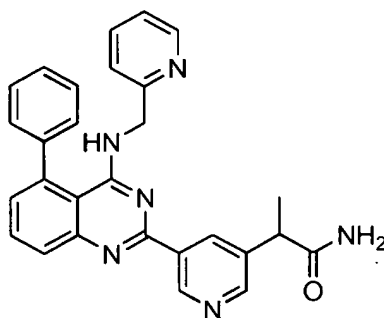
Etapa 5. Ejemplo 199



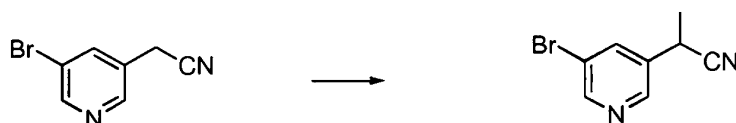
A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,4 g, 1 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H₂O (1 ml) en nitrógeno se añadió 2-metil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (0,5 g, 2 mmol) y carbonato potásico (0,48 g, 3,5 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Al finalizar este periodo se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (85 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en (2 % metanol en diclorometano), dando el Ejemplo 199 (0,38 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, *J* = 1,2 Hz, 4,4 Hz), 7,84 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 8 Hz), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,84 (s a, 1H), 4,75 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz), 1,84 (s, 6H). CLEM Procedimiento Y: tiempo de retención 2,04 min, [M+1] = 457,0; HPLC Procedimiento A1: pureza del 99,1 %, tiempo de retención = 8,39 min.

EJEMPLO 200

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanamida



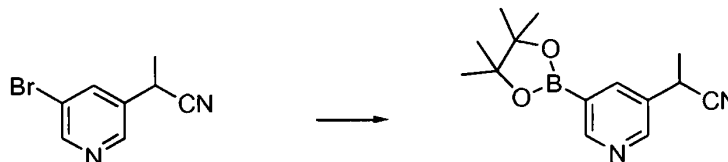
Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo



A una suspensión de NaH (95 %, 113 mg, 4,70 mmol) en DMF se añadió una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetronitrilo (del ejemplo 199, 0,8 g, 4 mmol) en DMF. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadió yoduro de metilo (0,3 ml, 4 mmol) y la agitación continuó durante 4 horas adicionales. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante

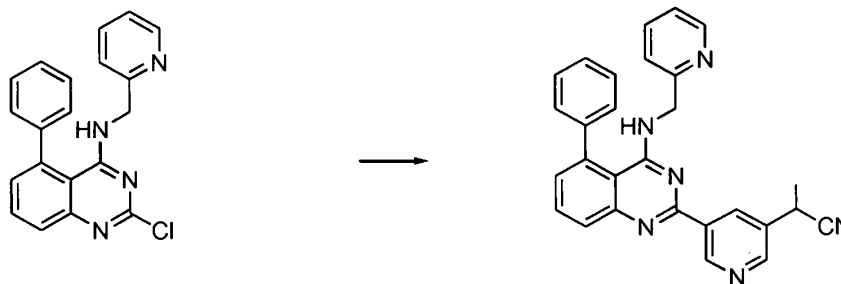
la adición de una solución de cloruro amónico saturado y después se extrajo en acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (30 % de EtOAc en hexanos) dando 2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo racémico (200 mg, 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,67 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,53 (d, 1H, J = 5 Hz); 7,88 (t, 1H, J = 5 Hz); 3,94 (c, 1H, J = 7,6 Hz); 1,69 (d, 3H, J = 7,6 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,54 min [M+1] = 212,6.

Etapa 2. Preparación de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)propanonitrilo



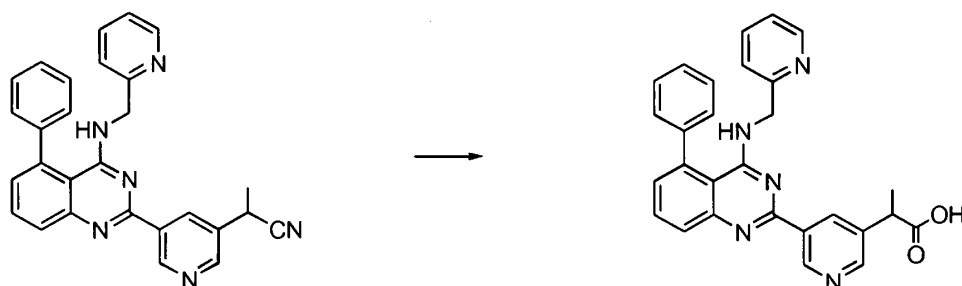
Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo (0,1 g, 0,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,18 g, 0,70 mmol) y acetato potásico (0,19 g, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (28 mg, 0,038 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 45 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo racémico (0,12 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,83 min [M+1] = 258,8.

Etapa 3. Preparación de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo



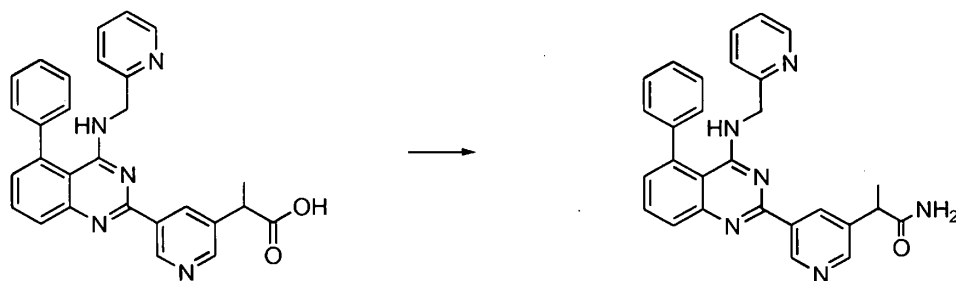
A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,12 g, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se añadió 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (0,120 g, 0,4 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo, se añadió el complejo cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,26 mg, 0,036 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 1 % de metanol en DCM, dando 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (95 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,77 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 6 Hz); 7,92 (dd, 1H, J = 1,2, 6,8 Hz); 7,85 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz); 7,58-7,52 (m, 5H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, 7,2 Hz); 6,86 (t, 1H, J = 4 Hz); 4,76 (d, 2H, J = 4,4 Hz); 4,59 (c, 1H, J = 7,2 Hz); 1,68 (d, 3H, 7,2 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,68 min [M+1] = 443,2.

Etapa 4. Preparación de ácido 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanoico



5 A una solución de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo racémico (0,08 g, 0,18 mmol) en etanol/agua (3,3 ml) se añadió NaOH sólido (52 mg, 1,1 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se añadió agua (5 ml). Tras finalizar la adición se añadió HCl 1,0 N a la mezcla de reacción para ajustar el pH A 6-7. Una vez al pH prescrito, la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando ácido 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il) propanoico racémico (32 mg, rendimiento del 39 %).

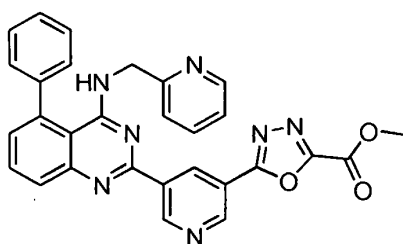
10 Etapa 5. Ejemplo 200



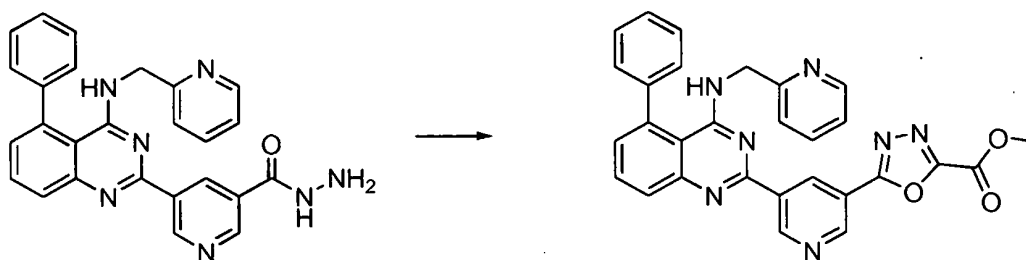
15 A una solución de ácido 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanoico racémico (0,08 g, 0,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió EDCI (0,04 g, 0,2 ml), HOBT (0,028 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 0,7 mmol), seguido de cloruro amónico (0,03 g, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (5 % de metanol en diclorometano), obteniendo el Ejemplo 200 racémico (35 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido blancuzco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (CHIRAL HPLC (CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1ml/min)). Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,25 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, 7,2 Hz, 1H), 7,72 (dt, J= 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 6 Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J= 5,2 Hz, 6,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,74 (d, J= 4 Hz, 2H), 3,78 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J= 7,2 Hz, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 461,0; HPLC Método A1: pureza del 99,8 %, tiempo de retención = 6,04 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 15,43 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1ml/min). Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,25 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, 7,2 Hz, 1H), 7,72 (dt, J= 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 6 Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J= 5,2 Hz, 6,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,74 (d, J= 4 Hz, 2H), 3,78 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J= 7,2 Hz, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 461,0; HPLC Método A1: pureza del 99,6 %, tiempo de retención = 6,06 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 19,08 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1ml/min).

35 EJEMPLO 201

5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo



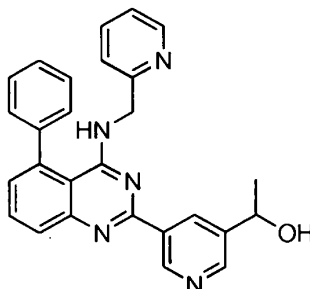
40



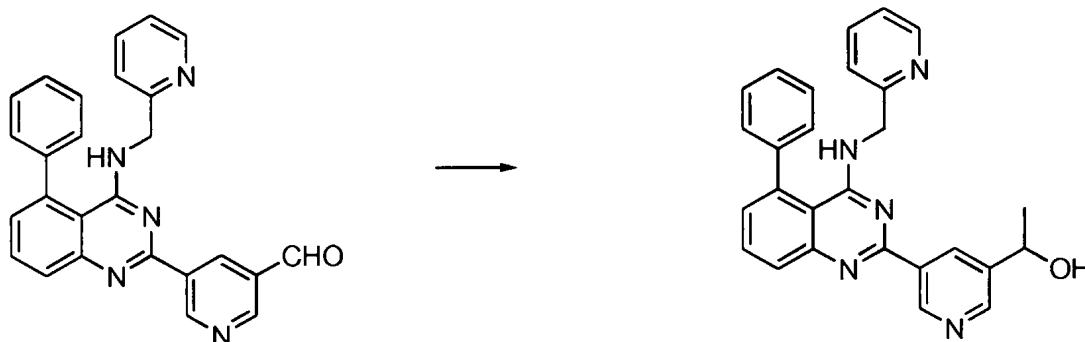
5 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinohidrazida (del Ejemplo 185, 0,3 g, 0,66 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,062 ml, 0,66 mmol) y carbonato potásico (0,273 g, 1,90 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, se añadió agua (2 ml) y la mezcla de reacción se extrajo en DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron anhídrido trimetanosulfónico (0,19 ml, 1,1 mmol) y piridina (0,149 ml, 1,80 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (2 % de metanol en diclorometano), dando el Ejemplo 201 (270 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,87 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 9,32 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,98 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,87 (dd, 1H, *J* = 1,4, 4 Hz); 7,74 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,39-7,31 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, *J* = 5,2, 6,8 Hz); 6,95 (a t, 1H, *J* = 4,4 Hz); 4,77 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,05 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,07 min, [M+1] = 516,0; HPLC Método A1: pureza del 96,4 %, tiempo de retención = 8,75 min.

20 EJEMPLO 202

1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)etanol



25

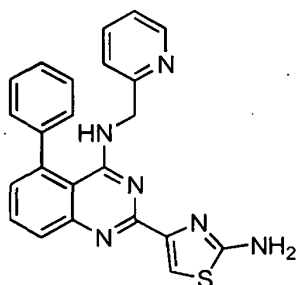


30 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (del ejemplo 191, 0,3 g, 0,7 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,7 ml, 2 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro amónico (2 ml) agua y después se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna dando el ejemplo 202 racémico (20 mg, rendimiento del 7 %), que se separó en los enantiómeros correspondientes mediante HPLC quiral {CHIRAL PAK IC 250 X 4,6 mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; Caudal: 1ml/min} para producir el enantiómero 1 puro (11 mg) y el enantiómero 2 (12 mg), respectivamente. Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,50 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,73 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,90 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,83

(dd, 1H, $J = 7,2, 8,4$ Hz); 7,71 (dt, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, $J = 3,2, 6,8$ Hz); 6,82 (a t, 1H, $J = 4$ Hz); 5,45 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 4,92 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz); 4,74 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 1,45 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,60 min, $[M+1] = 434,2$; HPLC Método A1: pureza 99,8 %, tiempo de retención = 6,30 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 16,27 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1ml/min}. Enantiómero 2: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,50 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,73 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,24 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,90 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,4$ Hz); 7,83 (dd, 1H, $J = 7,2, 8,4$ Hz); 7,71 (dt, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, $J = 3,2, 6,8$ Hz); 6,82 (a t, 1H, $J = 4$ Hz); 5,45 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 4,92 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz); 4,74 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 1,45 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,61 min, $[M+1] = 434,2$; HPLC Método A1: pureza del 96,8 %, tiempo de retención = 6,23 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 21,02 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1ml/min}.

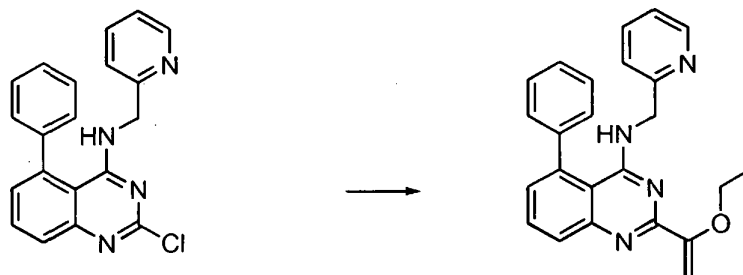
EJEMPLO DE REFERENCIA 203

15 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)tiaxol-2-amina



Etapa 1. Preparación de 2-(1-etoxivinil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

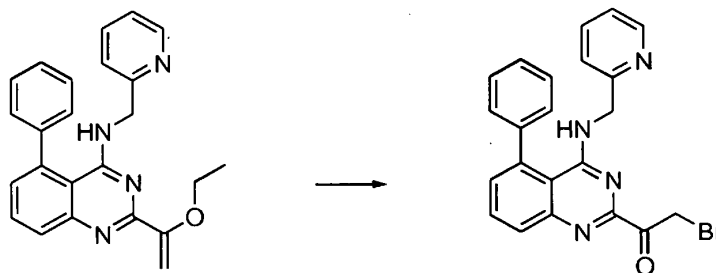
20



Al compuesto 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,0 g, 2,88 mmol) se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y la solución resultante se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron Pd(TPP) $_2$ Cl $_2$ (0,202 g, 0,288 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (5,2 g, 14 mmol) en corriente de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra (20 % de acetato de etilo, hexano), para dar 2-(1-etoxivinil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (940 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,23 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,70 (dt, 1H, $J = 2, 7,6$ Hz), 7,45-7,58 (m, 5H), 7,20-7,30 (m, 3H), 6,61 (s a, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,60 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 3,94 (c, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,40 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,952 min $[M+1] = 383,2$.

Etapa 2. Preparación de 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona

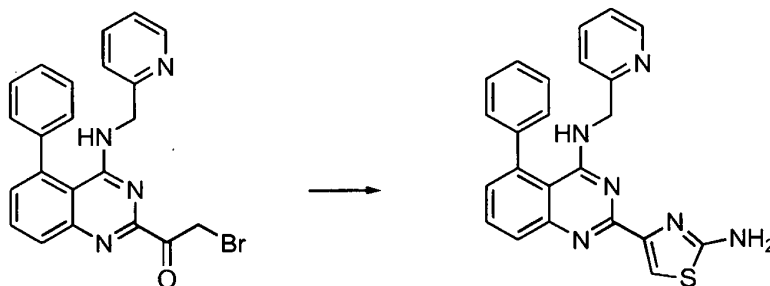
35



A 1,4-dioxano/agua (3:1) (20 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,55 g, 3,1 mmol). Después se añadió 2-(1-etoxivinil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,59 g, 1,5 mmol) en porciones pequeñas a 0 °C. Tras

finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de este tiempo, se añadió agua y la porción acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona (600 mg, pureza del 69 % mediante CLEM), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,996 min $[M+1] = 433$.

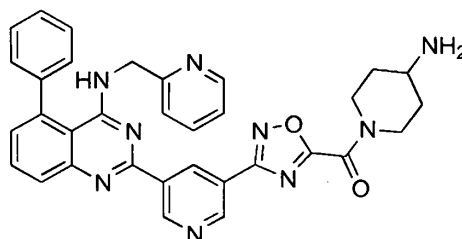
Etapa 3. Ejemplo 203



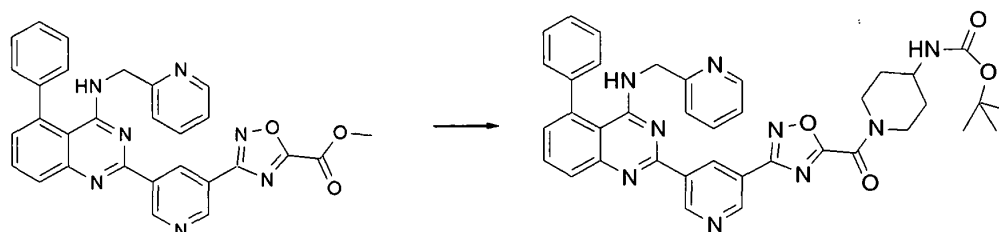
A una solución de 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona (75 mg, 0,17 mmol) en etanol (7 ml) se añadió tiourea (14 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, el etanol se evaporó a presión reducida y se añadió DCM (25 ml). Tras finalizar la adición, la porción orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10 % y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (8 % de metanol en diclorometano), proporcionando el Ejemplo 203 (25 mg, 35 %) en forma de un semisólido negro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,24 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,80-7,67 (m, 3H); 7,45-7,59 (m, 6H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,07 (s, 2H); 6,56 (s a, 1H); 4,65 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,59 min, $[M+1] = 411,2$; HPLC Método A1: pureza del 97,6 %, tiempo de retención = 6,52 min.

EJEMPLO 204

(4-aminopiperidin-1-il)(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

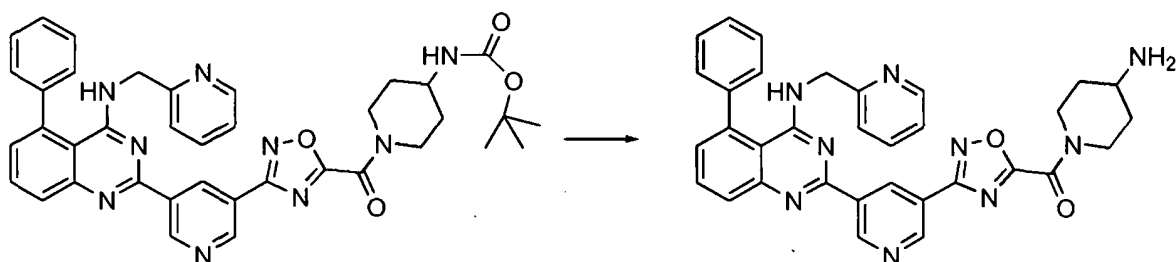


Etapa 1. Preparación de 1-(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



A una solución de 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (del ejemplo 187, 0,2 g, 0,38 mmol) en etanol (10 ml) se añadió 4-(Boc-amino)piperidina (0,389 g, 1,90 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C, temperatura a la que se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, el etanol se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (1,6 % metanol en DCM) dando 1-(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,1 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido amarillo. CLEM Método T: tiempo de retención 2,08 min $[M+1] = 684,2$.

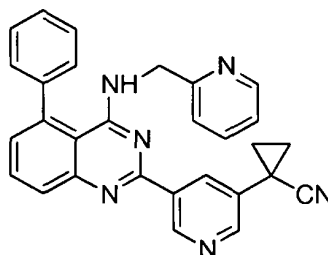
Etapa 2. Ejemplo 204



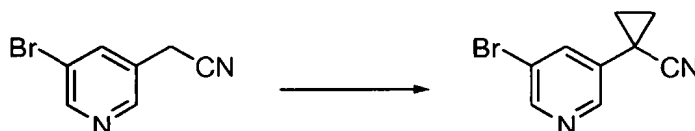
A una solución de 1-(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,1 mmol) en éter (3 ml) se añadió éter HCl (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo se formó un precipitado y la solución se decantó en la mezcla de reacción. El sólido resultante se recrystalizó en éter dando el ejemplo 204 (0,022 g, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 954 (s, 1H), 826 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 796 (dd, 1H, *J* = 12, 8 Hz); 787 (dd, 1H, *J* = 72, 8 Hz); 772 (dd, 1H, *J* = 16, 76 Hz); 763-750 (m, 2H); 739-733 (m, 2H); 725 (t, 1H, *J* = 56 Hz); 695 (a s, 1H); 477 (d, 2H, *J* = 2 Hz); 430 (a d, 1H, *J* = 12 Hz); 402 (a d, 1H, *J* = 12 Hz); 340-336 (m, 1H); 321-313 (m, 1H); 304-295 (m, 1H); 195-180 (m, 2H); 143-128 (m, 2H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,65 min, [M+1] = 584,2; HPLC Método A1: pureza del 96,1 %, tiempo de retención = 6,08 min.

EJEMPLO 205

15 1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)ciclopropancarbonitrilo

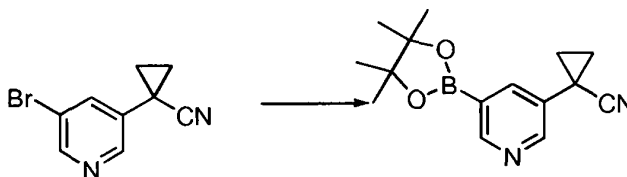


20 Etapa 1. Preparación de 1-(5-bromopiridin-3-il)-ciclopropanonitrilo



Una suspensión de 7 ml de NaOH (50/50 p/p en H₂O) se cargó con 2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo (del ejemplo 199: 0,36 g, 1,9 mmol). Se añadió 1-bromo-2-cloroetano (0,29 g, 2,10 mmol), seguido de una cantidad catalítica de cloruro de benciltriethylamonio (5 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 60 °C y después se vertió en agua. La solución resultante se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron dando 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropancarbonitrilo (0,25 g, 41 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,49 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 7,78 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 3,94 (c, 2H, *J* = 7,6 Hz); 1,69 (d, 3H, *J* = 7,6 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,54 min [M+1] = 212,6.

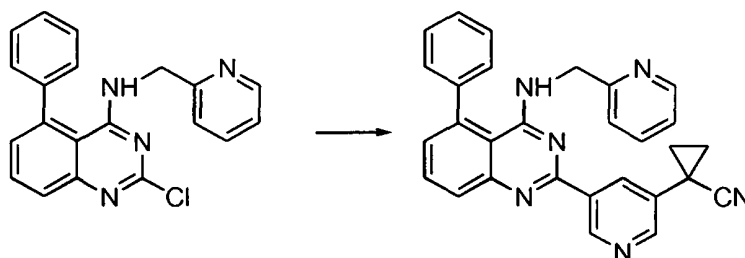
Etapa 2. Preparación de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)ciclopropancarbonitrilo



Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanonitrilo (0,25 g, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,31 g, 1,2 mmol) y acetato potásico (0,44 g, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (94 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en el reactor microondas a 120 °C, durante 45 minutos. Al

finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (0,28 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,83 min [M+1] = 258,8.

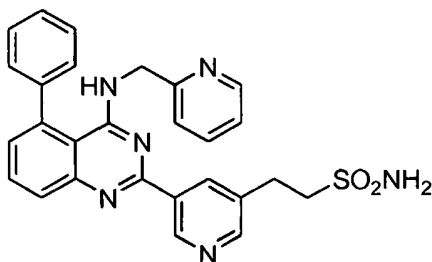
5 Etapa 3. Ejemplo 205



10 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,12 g, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se añadió 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)ciclopropanonitrilo (0,12 g, 0,37 mmol), y carbonato potásico (0,15 g, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (27 mg, 0,037 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en (2 % metanol en DCM) dando el Ejemplo 205 (85 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, *J* = 2Hz); 8,77 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, *J* = 6 Hz); 7,92 (dd, 1H, *J* = 1,2, 6,8 Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,58-7,52 (m, 5H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, 7,2 Hz); 6,86 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,75 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz); 1,90 (dd, 2H, *J* = 4,8, 8 Hz); 1,90 (dd, 2H, *J* = 4,8, 8 Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 455,2; HPLC Método A1: pureza 97,7 %, tiempo de retención = 7,75 min.

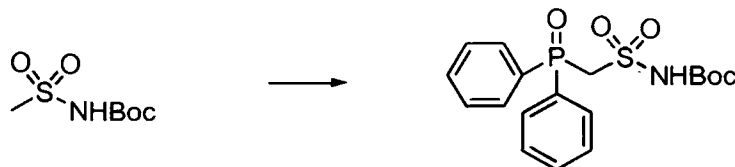
25 EJEMPLO 206

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)etanosulfonamida



30

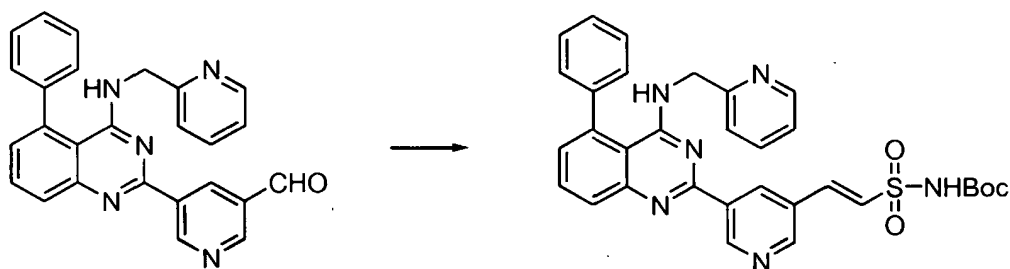
Etapa 1. Preparación de terc-butil(difenilfosforil)metilsulfonilcarbamato



35 A una solución de metilsulfonilcarbamato de terc-butilo (2 g, 10 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C se añadió LDA (2 M en THF, 15,4 ml, 30,7 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después, gota a gota, se añadió cloruro difenilfosfínico (2,42 g, 10,2 mmol) a la reacción a -78 °C. Después de 90 minutos, se añadió agua (100 ml) y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH 5 con 5 % de HCl acuoso. El precipitado blanco que se formó se filtró y el sólido se secó al vacío dando terc-butil(difenilfosforil)metilsulfonilcarbamato (2,9 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido blanco.

40

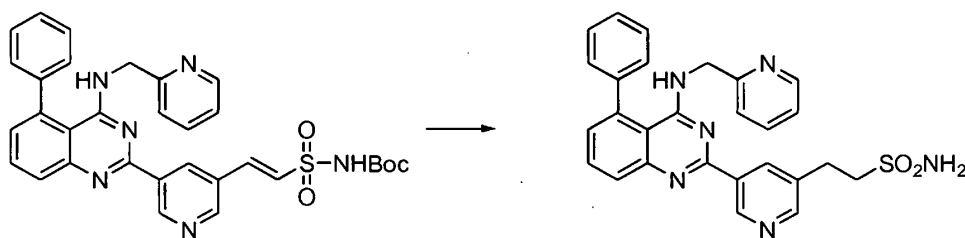
Etapa 2. Preparación de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)vinilsulfonilcarbamato de (E)-terc-butilo



Una solución de [[(difenilfosforil)metil]sulfonyl]carbamato de terc-butilo (0,400 g, 1,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro sódico al 95 % (0,06 g, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinaldehído (del ejemplo 191: 0,505 g, 1,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (CHCl₃-MeOH 95:5). El material resultante se cristalizó de CH₂Cl₂-hexano dando el 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino) quinazolin-2-il) piridin-3-il) vinilsulfonilcarbamato de (E)-terc-butilo (0,450 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido marrón. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,90 min [M+1] = 595,4.

Etapa 3. Ejemplo 206

15



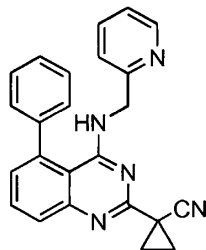
A una solución de 2-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino) quinazolin-2-il)vinilsulfonilcarbamato de (E)-terc-butilo (0,210 g, 0,410 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un residuo. Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (CHCl₃-MeOH 95:5), seguido de recristalización (CHCl₃-hexano) dando el ejemplo 206 (0,115 g, 65 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,49 (s a, 1H), 8,63 (m a, 2H), 8,27 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 5H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (s a, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 8 Hz, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,59 min, [M+1] = 497,2; HPLC Método A1: pureza del 99,6 %, tiempo de retención = 7,96 min.

30

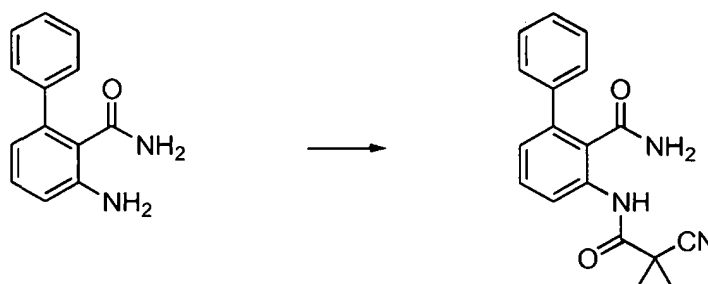
EJEMPLO DE REFERENCIA 207

1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)ciclopropancarboxitrilo

35



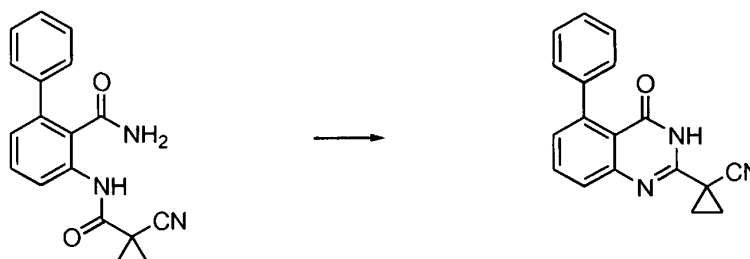
Etapa 1. Preparación de 3-(1-cianociclopropancarboxamido)bifenil-2-carboxamida



5 A una solución de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (0,75 g, 7 mmol) en DCM (40 ml) se añadió HATU (3,5 mg, 10 mmol) y DIPEA (3,4 ml, 20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió 3-aminobifenil-2-carboxamida (del ejemplo 218: 1 g, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó con agua y la fase orgánica se secó, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionando 3-(1-cianociclopropanocarboxamido)bifenil-2-carboxamida (0,75 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,53 min [M+1] = 306,2.

10

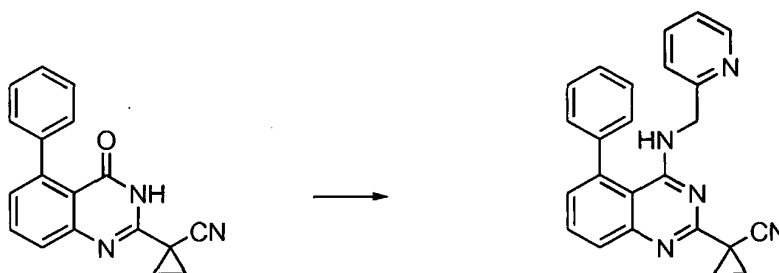
Etapa 2. Preparación de 1-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



15 A una solución de 3-(1-cianociclopropanocarboxamido)bifenil-2-carboxamida (0,7 g, 2 mmol) en metanol se añadió Na_2CO_3 (23 mmol) acuoso saturado y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (4 % de MeOH en DCM) dando 1-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0,65 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,810 min [M+1] = 288,2.

20

Etapa 3. Ejemplo 207



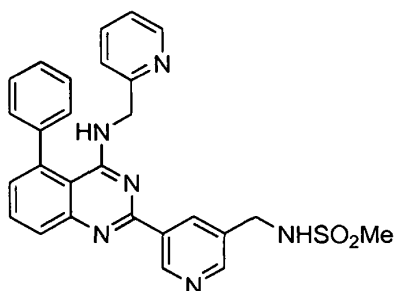
25

A una solución de 1-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0,15 g, 0,52 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se añadió DBU (0,25 g, 1,6 mmol) y BOP (0,3 g, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió aminometilpiridina (0,1 ml, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de MeOH en DCM) dando el Ejemplo 207 (0,05 g, rendimiento del 25 %) en forma de sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,23 (s, 1H); 7,82-7,62 (m, 3H); 7,60-7,46 (m, 5H); 7,21-7,28 (m, 3H); 6,76 (t, 1H, $J = 4$ Hz); 4,52 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 1,78-1,74 (m, 4H). CLEM CL-EM Método V: tiempo de retención 1,80 min, [M+1] = 378,2; HPLC Método A1: pureza del 95,2 %, tiempo de retención = 8,75 min.

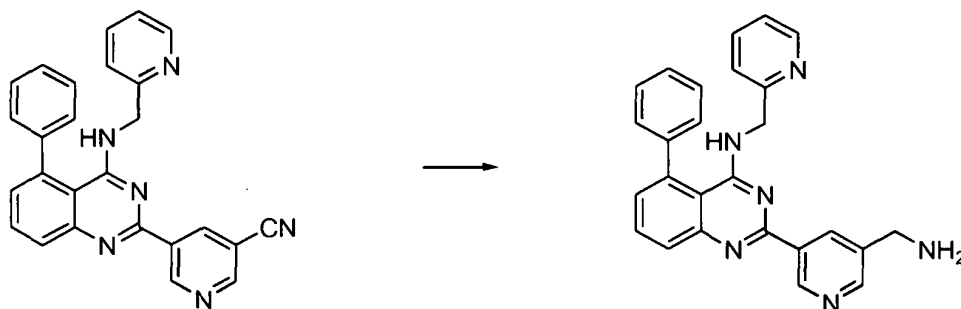
35

EJEMPLO 208

N-((5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metil)metansulfonamida



Etapa 1. Preparación de 2-(5-(aminometil)piridin-3-il)-5-fenil-N(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina

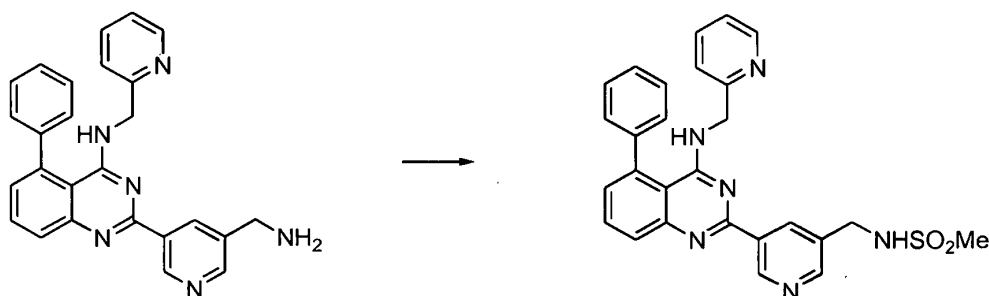


5

A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinonitrilo (del ejemplo 183: 200 mg, 0,48 mmol) en 5 % de amoniaco en metanol (5 ml) se añadió Ra-Ni (catalítico) y la suspensión espesa resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando 2-(5-(aminometil)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, rendimiento del 50 %), que se usó sin purificación adicional.

10

Etapa 2. Ejemplo 208



15

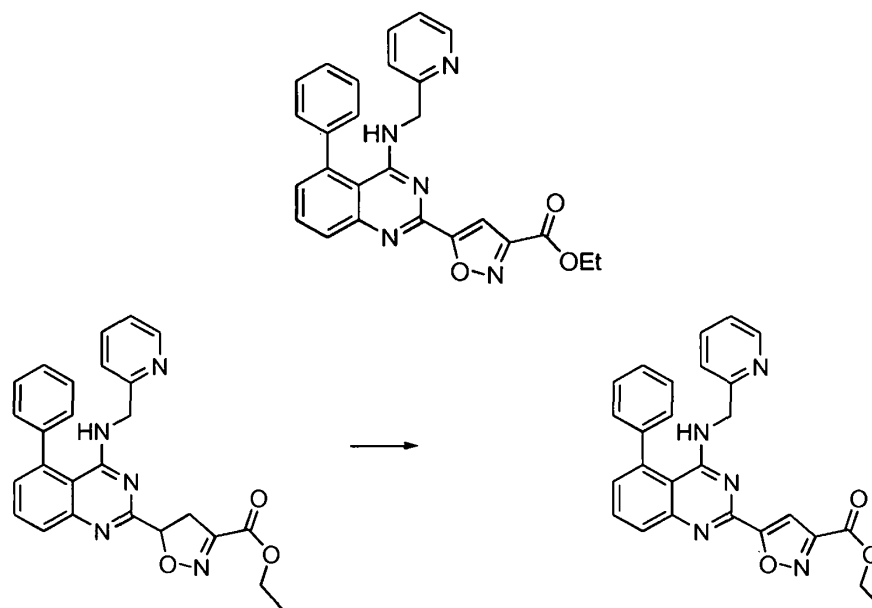
A una solución agitada de 2-(5-(aminometil)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,2 mmol) y TEA (0,063 ml, 0,46 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,24 ml, 0,3 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se inactivó mediante la adición de agua (1 ml). La solución resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM, 2:98) proporcionando el Ejemplo 208 (40 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,56 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, J = 4 Hz); 7,91 (dd, 1H, J = 1,6, 4 Hz); 7,84 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,80-7,70 (m, 2H); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,25 (a s, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,76 (d, 2H, J = 4 Hz); 4,35 (s, 2H); 2,98 (s, 3H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,52 min, [M+1] = 497,2; HPLC Método A1: pureza del 98,5 %, tiempo de retención = 6,42 min.

20

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 209

30 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo

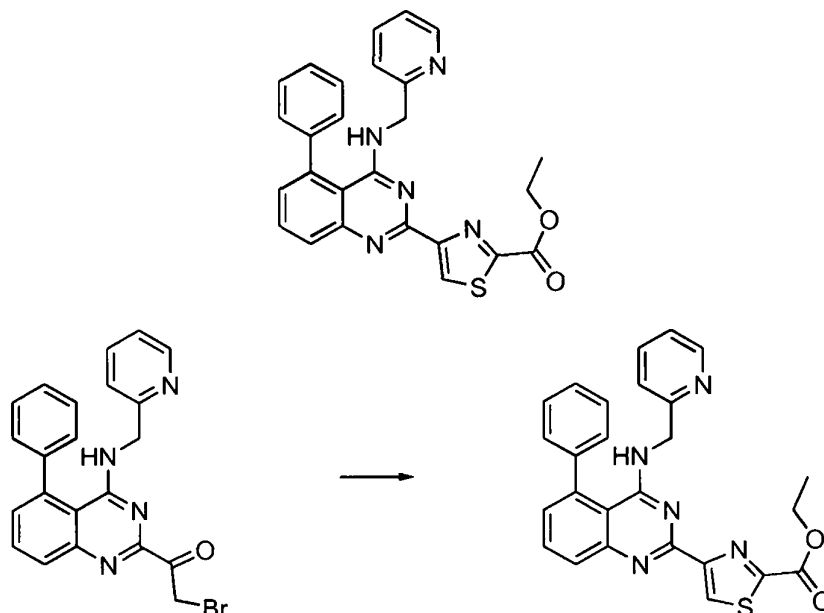


- 5 Una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (del ejemplo 215, véase el procedimiento descrito más adelante, 0,30 g, 0,66 mmol), DDQ (0,06 g, 0,3 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a 75 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (40 % de acetato de etilo en hexanos) obteniendo el ejemplo 209 (0,075 g, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,99-7,87 (m, 3H); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz); 7,63-7,48 (m, 6H); 7,40-7,32 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, J = 5,6, 7,2 Hz); 7,03 (a s, 1H); 4,71 (d, 2H, J = 4 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,81 min, [M+1] = 423,2; HPLC Método A1: pureza DEL 99,3 %, tiempo de retención = 7,31 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 210

15

4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)tiazol-2-carboxilato de etilo



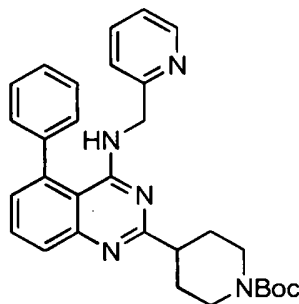
20

- 25 El compuesto 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona (del ejemplo 203: 0,5 g, 1 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y se añadió tiioxamato de etilo (0,15 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM (25 ml). La porción orgánica se lavó con solución al 10 % de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % de acetato de etilo en hexanos) dando el Ejemplo 210 (0,13 g, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,94 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4 Hz); 7,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz);

7,87 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 7,74 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 7,50-7,60 (m, 5H); 7,30-7,36 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, $J = 6$ Hz); 6,95 (s a, 1H); 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 4,47 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,41 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,243 min, $[M+1] = 468,2$. HPLC Método A1: pureza del 94,4 %, tiempo de retención = 7,522 min.

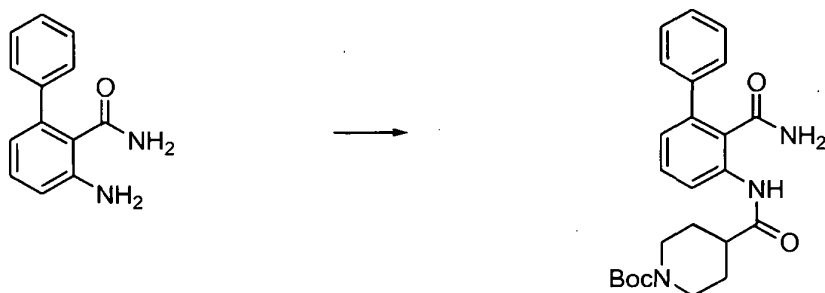
5 EJEMPLO DE REFERENCIA 211

4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10

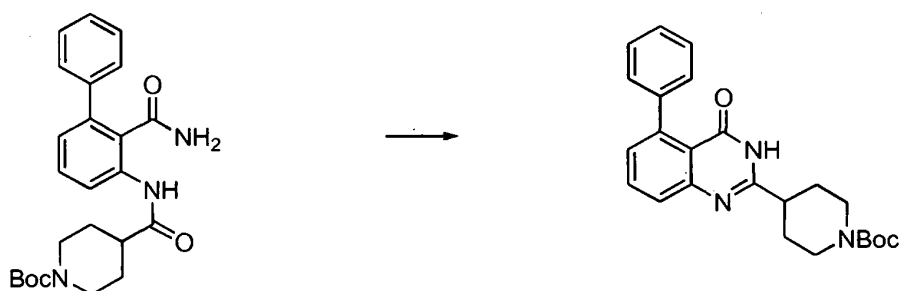
Etapa 1. Preparación de 4-(2-carbamoilbifenil-3-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



15 A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (2,4 g, 10 mmol) en DCM (40 ml) se añadió HATU (5,3 g, 14 mmol) y DIPEA (3,6 ml, 28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3-aminobifenil-2-carboxamida (del ejemplo 218) (1,5 g, 7,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó con agua, la porción orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (50 % de acetato de etilo en hexanos) dando 4-(2-carbamoilbifenil-3-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,71 min $[M+1] = 423,0$.

20

Etapa 2. Preparación de 4-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



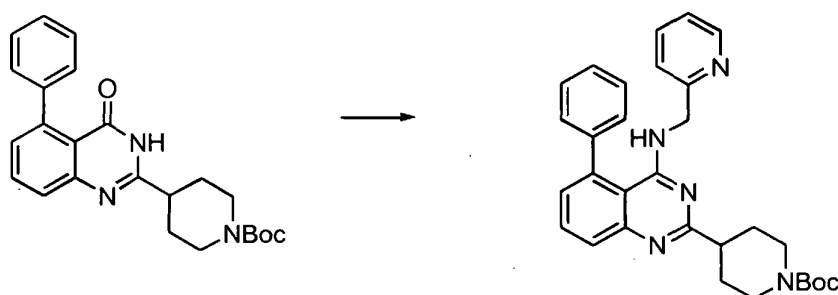
25

A una solución de 4-(2-carbamoilbifenil-3-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,4 mmol) en metanol se añadió NaOMe (2,6 ml, 25 % en MeOH, 12,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con agua. La porción orgánica se secó, se concentró a presión reducida, dando un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % de EtOAc en hexanos) dando 4-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,60 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido blanco. CLEM Método W: tiempo de retención 2,07 min $[M+1] = 422,2$.

30

35

Etapa 3. Ejemplo 211

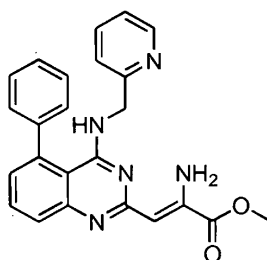


5 A una solución de 4-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente se añadió DBU (0,45 g, 2,96 mmol) y BOP (0,98 g, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió aminometilpiridina (0,24 g, 2,22 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 % de EtOAc en hexanos) proporcionando el ejemplo 211 (0,32 g, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,20 (s a, 1H); 7,86-7,68 (m, 3H); 7,60-7,52 (m, 5H); 7,32-7,17 (m, 3H); 6,64 (a, 1H); 4,60 (s a, 2H); 4,04 (d a, 2H, *J* = 8,8 Hz); 3,03-2,79 (m a, 3H); 1,94 (t a, 2H, *J* = 13,6 Hz); 1,72 (dd, 2H, *J* = 11,2 Hz, *J* = 20 Hz); 1,43 (s, 9H).

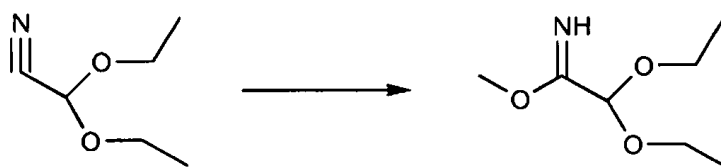
10 CLEM Método W: tiempo de retención 1,80 min, [M+1] = 475,2. HPLC Método A1: pureza del 97,4 %, tiempo de retención = 8,08 min.

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 212

2-amino-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-metilo



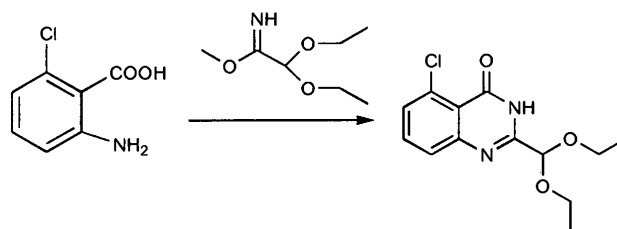
20 Etapa 1. Preparación de 2,2-dietoxiacetamida de metilo



25 A una solución agitada de dietoxiacetonitrilo (5 g, 38,75 mmol) en metanol seco (80 ml) se añadió 1 ml de una solución al 20 % de metóxido sódico. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se inactivó con CO₂ sólido y después se concentró. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ dando 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (6 g, 96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,95 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (c, 4H, *J* = 7,2 Hz); 1,16-1,13 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz).

30

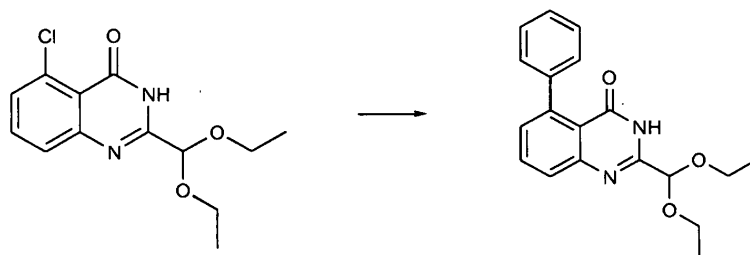
Etapa 2. Preparación de 5-cloro-2-(dietoximetil)quinazolin-4(3H)-ona



35 A una solución agitada de ácido 6-cloro-antranílico (6 g, 34,97 mmol) en EtOH (60 ml) en atmósfera de nitrógeno se

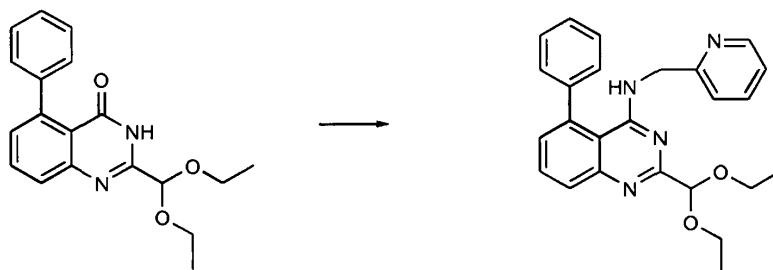
añadieron 1,5 equivalentes de TEA (14 ml, 104,9 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se calentó hasta 50 °C, temperatura a la que se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo se añadió 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (6 g, 41,96 mmol) en solución de etanol a través de una jeringuilla y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo, donde se agitó durante 24 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporaron los volátiles. El residuo resultante se diluyó en agua, se extrajo con DCM y se lavó con solución de salmuera. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (25 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando 5-cloro-2-(dietoximetil)quinazolin-4(3H)-ona (7 g, rendimiento del 60 %). CLEM Método W: tiempo de retención 1,5 min [M+1] = 283.

10 Etapa 3. Preparación de 2-(dietoximetil)-5-fenilquinazolin-4(3H)ona



15 A una solución de 5-cloro-2-(dietoximetil)quinazolin-4(3H)-ona (5 g, 17,68 mmol) en una mezcla de dioxano-agua (45:15 ml) se añadió ácido fenilborónico (2,8 g, 22,9 mmol) y carbonato potásico (7,32 g, 53,05 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos y después se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (2,04 g, 1,76 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo, momento en el que se agitó durante 24 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y después se diluyó con agua. La mezcla resultante se filtró a través de celite, se lavó con DCM y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando 2-(dietoximetil)-5-fenilquinazolin-4(3H)-ona (4,5 g, rendimiento del 78 %). CLEM Método V: tiempo de retención 1,62 min [M+1] = 325,0.

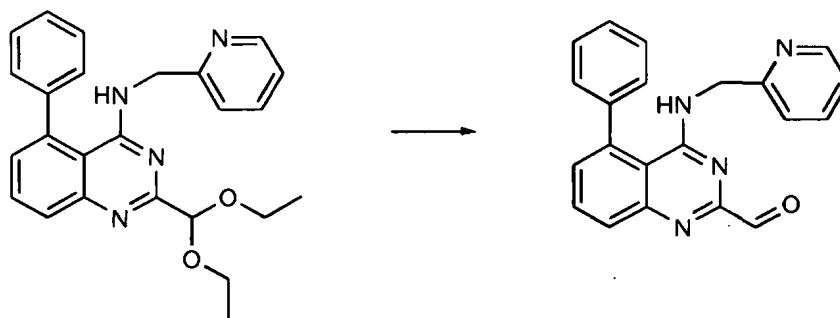
25 Etapa 4. Preparación de 2-(dietoximetil)-5-fenil-N-(piridinil-2-metil)quinazolin-4-amina



30 A una solución de 2-(dietoximetil)-5-fenilquinazolin-4(3H)ona (5 g, 15,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió reactivo BOP (10,25 g, 23,12 mmol) seguido de DBU (6,3 ml, 46,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se añadió una solución de 2-aminometilpiridina (2,5 ml, 23,12 mmol) en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo, la solución se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con solución de salmuera. El producto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (23 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando 2-(dietoximetil)-5-fenil-N-(piridinil-2-metil)quinazolin-4-amina (3,3 g, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21- (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,72-7,19 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 5H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,58 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 3,77-3,60 (m, 4H), 1,17-1,13 (t, 6H, *J* = 6,8 Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,69 min [M+1] = 415,0.

40

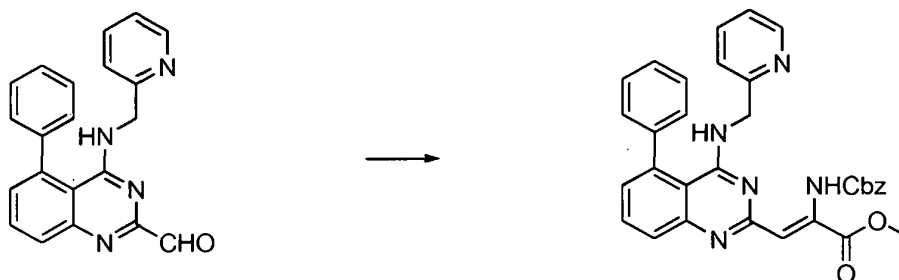
Etapa 5. Preparación de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído



A una solución de 2-(diethoximetil)-5-fenil-N-(piridinil-2-metil)quinozolin-4-amina (3 g, 7,24 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió HCl (30 ml, 6 M). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 4 horas.

- 5 Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Esta mezcla se diluyó con agua, se neutralizó con Na₂CO₃ sólido y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó a presión reducida dando 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (1,5 g, 42 %). CLEM Método V: tiempo de retención 1,70 min [M+1] = 340,0.

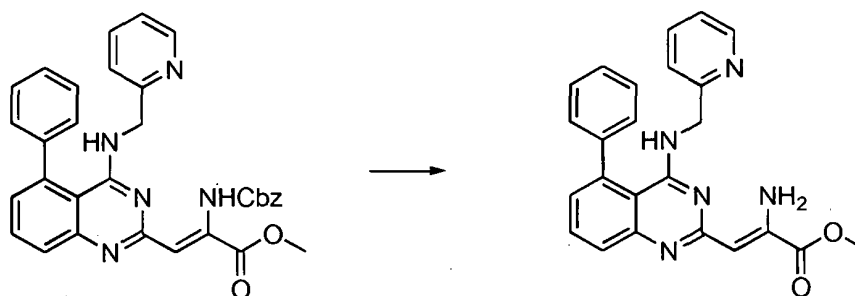
- 10 Etapa 6. Preparación de 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-metilo



- 15 A una solución de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (0,9 g, 3 mmol) en THF (10 ml) se añadió 2-benciloxicarbonilamino-2(dimetoxifosfinil)acetato de metilo (0,96 g, 2,9 mmol) seguido de tetrametilguanidina (0,66 ml, 5,3 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) dando 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-metilo (0,7 g (rendimiento del 48 %)). CLEM Método V: tiempo de retención 1,94 min [M+1] = 546,0.

Etapa 7. Ejemplo 212

25



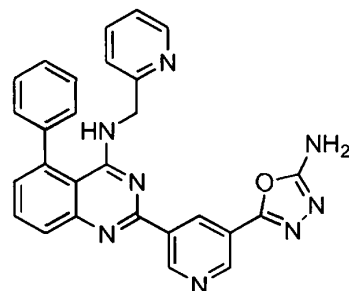
A una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-etilo (0,4 g, 0,7 mmol) en MeOH (7 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (40 mg). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (23 % de acetato de etilo en hexano) dando el Ejemplo 212 (0,3 g, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4,4Hz); 7,72-7,68 (m, 3H), 7,54-7,45 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, *J* = 6 Hz); 5,97 (s, 1H), 4,55 (d, 2H, *J* = 2,8 Hz), 3,84 (s, 1H). CLEM Método V: tiempo de retención 1,74 min, [M+1] = 412,0; HPLC Método A2: pureza del 97,7 %, tiempo de retención = 8,90 min.

30

35

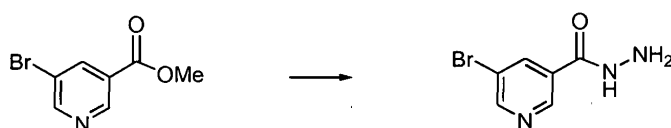
EJEMPLO 213

5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



5

Etapa 1. Preparación de 5-bromonicotinohidrazida

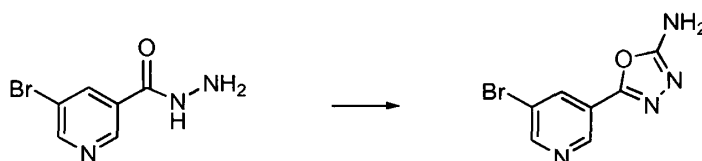


10

A una solución de 5-bromonicotinato de metilo (5 g, 23 mmol) en etanol (40 ml) se añadió hidrato de hidracina (6 ml, 115 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 90 °C durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y después se redisolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó dando 5-bromonicotinohidrazida (3,4 g, 72 %). CLEM Método T: tiempo de retención 0,573 min [M+1] = 216,0, 218,0.

15

Etapa 2. Preparación de 5-(5-bromopiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

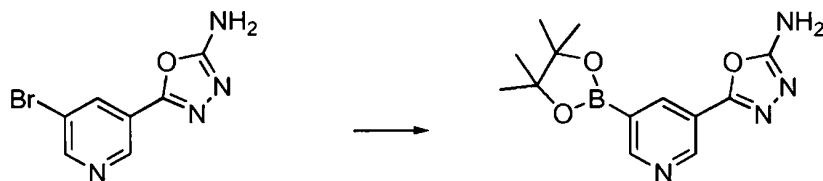


20

A una solución de 5-bromonicotinohidrazida (2 g, 9 mmol) en dioxano (48 mmol) se añadió bicarbonato sódico (0,78 g, 9,2 mmol) y 20 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos y después se añadió bromuro de cianógeno (1,17g, 10 mmol). La solución transparente resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Al finalizar este periodo, se recogió un precipitado rosado mediante filtración, dando 5-(5-bromopiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (3,4 g, rendimiento del 72 %). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,43 min [M+1] = 239,0, 241,0.

25

Etapa 3. Preparación de 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



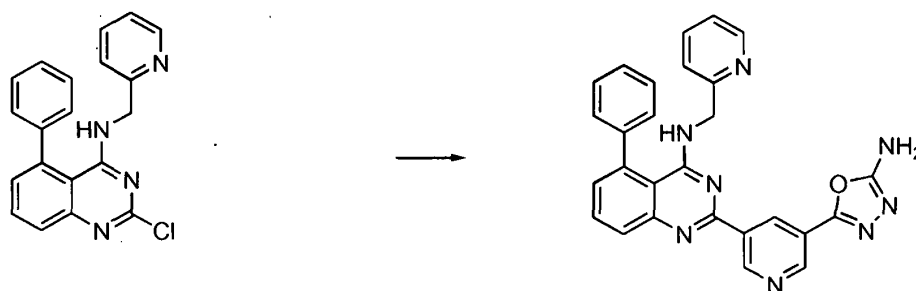
30

Una mezcla de 5-(5-bromopiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (0,2 g, 0,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,28 g, 1,0 mmol) y acetato potásico (0,25 g, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,055 g, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en un reactor microondas a 120 °C, durante 45 minutos. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina bruta (0,3 g), que se usó sin purificación adicional.

35

40

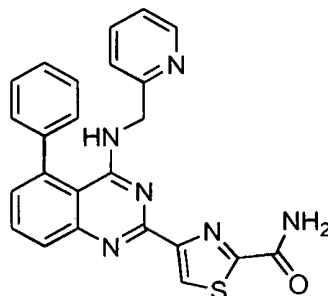
Etapa 4. Ejemplo 213



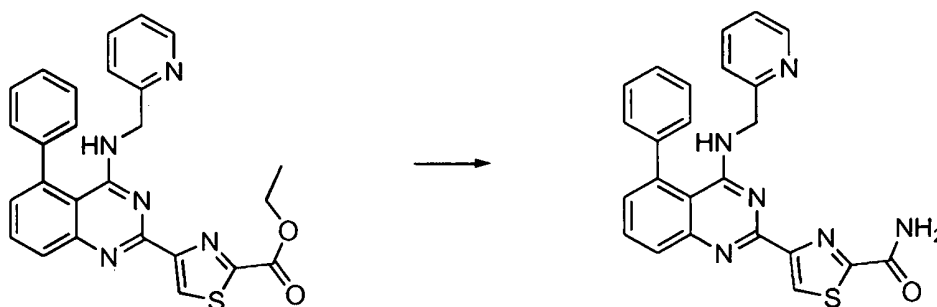
5 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,2 g, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se añadió 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (0,2 g, 0,7 mmol) y carbonato potásico (0,24 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo, se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,047 g, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió después a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5 % de metanol en diclorometano), dando el Ejemplo 213 (0,067 g, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H); 9,11 (s, 2H); 8,25-8,23 (m, 1H); 7,92 (d, 1H, *J* = 8 Hz); 7,86 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,73 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,46 (s a, 2H); 7,37-7,31 (m, 2H); 7,22 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 6,93 (s a, 1H); 4,76 (d, 2H, *J* = 4 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,80 min, [M+1] = 473,2; HPLC Método A4: pureza del 95,9 %, tiempo de retención = 6,11 min.

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 214

4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)thiazol-2-carboxamida



25

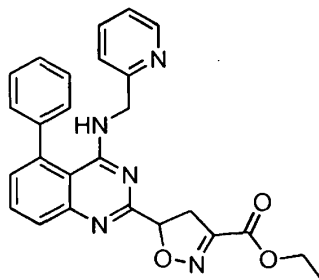


30 Una solución de 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)thiazol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 210, 90 mg, 0,19 mmol) en NH₃ (2,0 M en MeOH, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente en un recipiente sellado durante 30 minutos. El sólido formado se filtró y se lavó con metanol enfriado con hielo. El sólido se purificó después mediante HPLC preparativa (Método S) proporcionando el Ejemplo 214 (35 mg, rendimiento del 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,79 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,97 (s a, 1H); 7,90-7,81 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, *J* = 2, 7,6 Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 1H); 6,77 (t, 1H, *J* = 4,8 Hz); 4,73 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,85 min, [M+1] = 439,2; HPLC Método A1: Pureza del 95,2 %, tiempo de retención = 6,26 minutos. Método de HPLC preparativa: S.

35

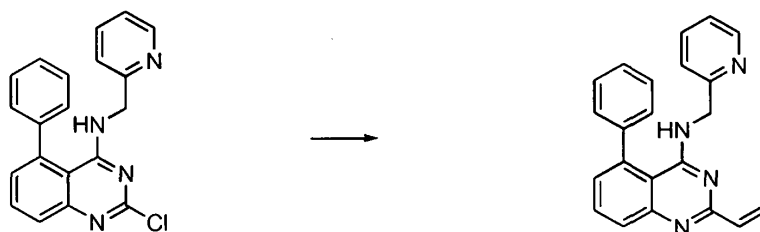
EJEMPLO DE REFERENCIA 215

1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)butan-1-ona



5

Etapa 1. Preparación de 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-vinilquinazolin-4-amina



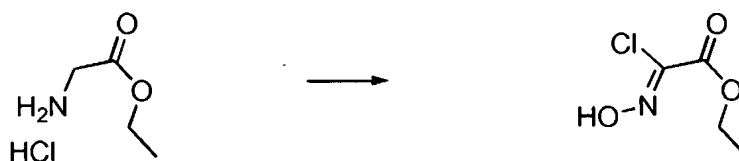
10

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,5 g, 1,44 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió Pd(TPP)₂Cl₂ (0,101 g, 0,144 mmol) y tributilvinilestaño (2,285 g, 7,20 mmol) en una corriente de nitrógeno. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta refluxo a 90 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetato de etilo, hexano) dando 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-vinilquinazolin-4-amina (0,38 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,22 (dd, 1H, *J* = 4,8Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,70 (dt, 1H, *J* = 2 Hz, 8 Hz), 7,45-7,56 (m, 5H), 7,20-7,28 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H, *J* = 10,4 Hz, 17,2 Hz), 6,64 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz), 6,56 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz, 17,2 Hz), 5,67 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 4,62 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,500 min, [M+1] = 339,2; HPLC Método A2: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

15

20

Etapa 2. Preparación de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo

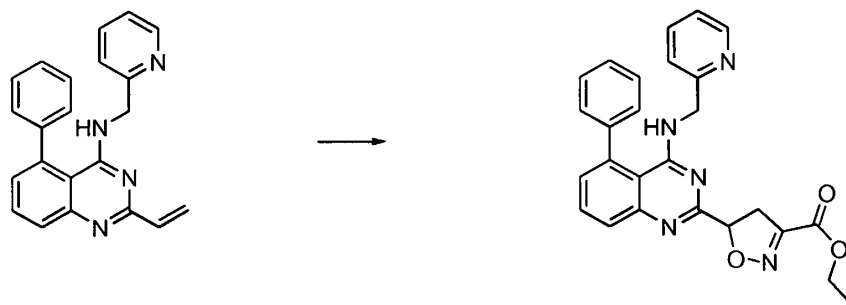


25

A una solución de clorhidrato de éster de glicina (2 g, 14 mmol) en 3 ml de agua se añadió HCl concentrado (1,2 ml). Tras finalizar la adición, la solución resultante se enfrió hasta -5 °C y después se añadió una solución de nitrito sódico (1 g, 14 mmol) en agua (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se añadió otra solución de nitrito sódico (1 g, 14 mmol) en agua (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Al finalizar este periodo se añadió una solución de salmuera. La mezcla de reacción se extrajo con éter, se secó y se evaporó a presión reducida dando 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo (1,6 g, 76 %), que se pasó a la siguiente etapa inmediatamente sin purificación adicional.

30

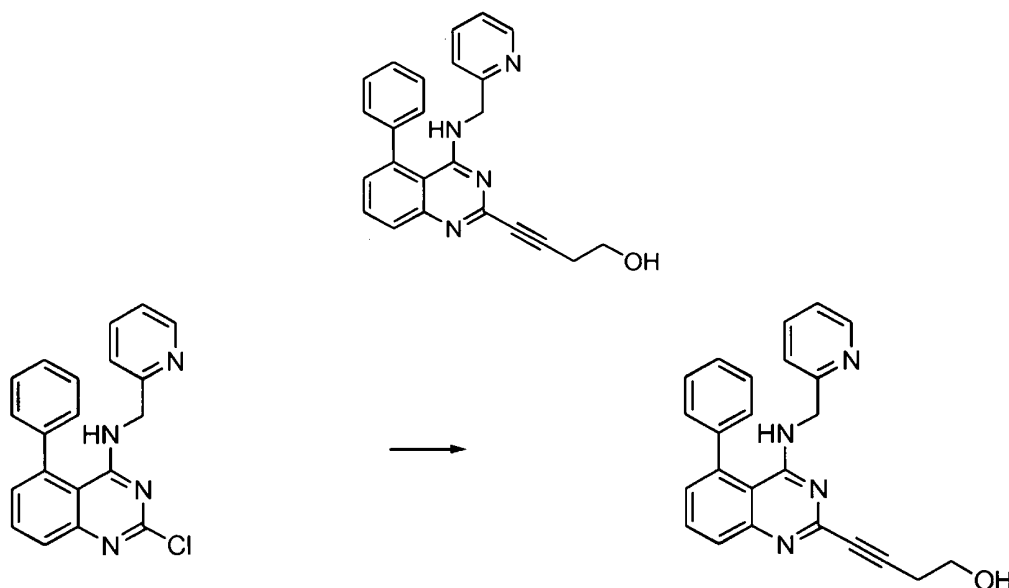
35 Etapa 3. Ejemplo 215



Una solución de 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-viniquinazolin-4-amina (0,4 g, 1 mmol), 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo (0,534 g, 3,54 mmol) y trietilamina (0,358 g, 3,54 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % de acetato de etilo en hexano), dando el Ejemplo 215 (0,2 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz), 7,60-7,47 (m, 5H), 7,32 (dd, 1H, *J* = 2,4, 6,0 Hz), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,78 (s a, 1H), 5,74 (dd, 1H, *J* = 8, 12 Hz), 4,54 (dd, 2H, *J* = 4, 6,8 Hz), 4,31 (c, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,73 (dd, 1H, *J* = 8, 17,6 Hz), 3,60 (dd, 1H, *J* = 5,6, 17,2 Hz), 1,30 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,033 min, [M+1] = 454,4; HPLC Método A2: pureza del 95,1 %, tiempo de retención = 8,65 min.

EJEMPLO DE REFERENCIA 216

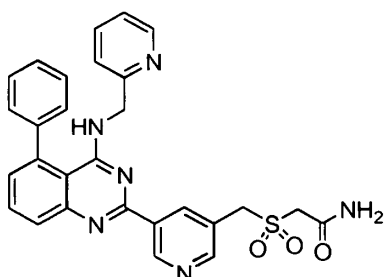
15 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)but-3-in-1-ol



Una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,3 g, 0,9 mmol) y alcohol homopropargílico (0,07 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se desgasificó con nitrógeno y después se añadieron Pd(TPP)₂Cl₂ (0,060 g, 0,085 mmol), trietilamina (0,4 ml, 4 mmol) y CuI (0,016 g, 0,080 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado resultante se diluyó con acetato de etilo y después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 % de metanol en hexanos), dando el Ejemplo 216 (0,15 g, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,18 (s a, 1H); 7,88 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,77-7,72 (m, 2H); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 3H); 7,26-7,22 (m 1H); 4,62 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 3,66 (t, 2H, 6,8 Hz); 2,67 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,72 min, [M+1] = 381,2; HPLC Método A1: pureza del 98,5 %, tiempo de retención = 6,03 min.

EJEMPLO 217

35 2-((5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metilsulfnil)acetamida

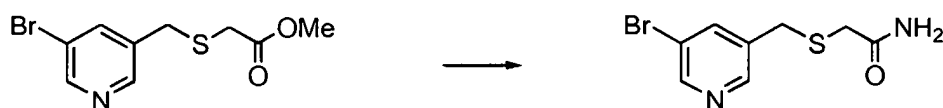


Etapa 1. Preparación de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetato de metilo



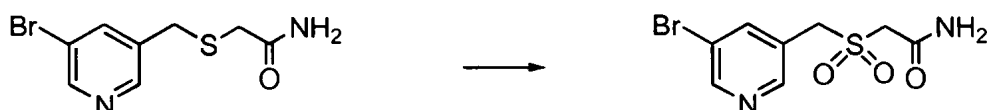
10 A una solución de 3-bromo-5-(clorometil)piridina (del ejemplo 199 (1,2 g, 5,8 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió K_2CO_3 (0,97 g, 7,0 mmol) seguido de 2-mercaptoacetato de metilo (0,57 ml, 6,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La porción orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % de acetato de etilo en hexano) proporcionando 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio) acetato de metilo (1,2 g, rendimiento del 80 %). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,66 min $[M+1] = 276,0$.

15 Etapa 2. Preparación de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetamida



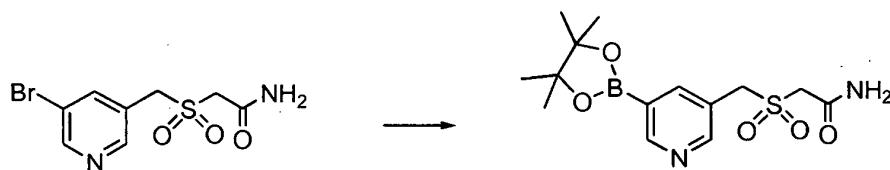
20 Una solución de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetato de metilo (1,2 g, 4,5 mmol) en NH_3 (2,0 M en MeOH, 40 ml) se calentó a 80 °C en un recipiente sellado durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en EtOAc/hexanos proporcionando 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetamida (0,8 g, rendimiento del 72 %) CLEM Método W: tiempo de retención 1,08 min $[M+1] = 263,0$.

25 Etapa 3. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)metilsulfonil)acetamida



30 A una solución de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetamida (0,8 g, 3,0 mmol) en MeOH:H₂O (30:10 ml) se añadió oxona® (2,5 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica se concentró proporcionando 2-(5-bromopiridin-3-il)metilsulfonil)acetamida (0,6 g, 67 %). CLEM Método T: tiempo de retención 0,68 min $[M+1] = 293$.

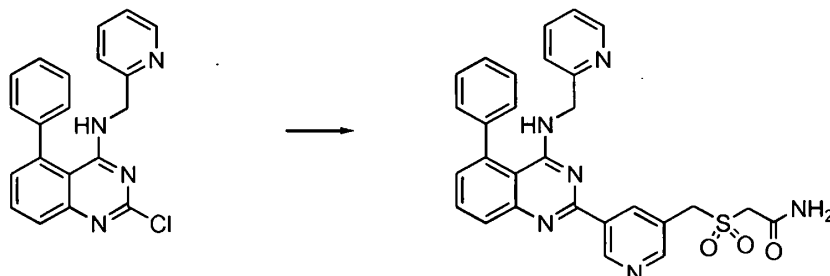
35 Etapa 4. Preparación de 2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)metilsulfonil)acetamida



40 Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)metilsulfonil)acetamida (10,3 g, 1,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,337 g, 1,30 mmol) y acetato potásico (0,3 g, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,066 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en el reactor microondas a 120 °C, durante 45 minutos. Al

finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando 2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilsulfonyl)acetamida (440 mg) en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional.

5 Etapa 5. Ejemplo 217



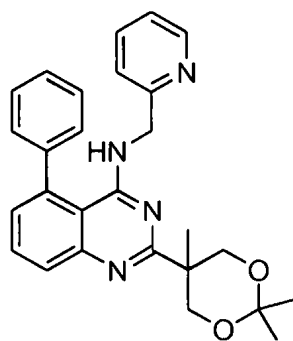
10 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,3 g, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se añadió 2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilsulfonyl)acetamida (0,3 g, 0,9 mmol) y carbonato potásico (0,36 g, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,07 g, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 minutos con nitrógeno y después se agitó a 90 °C durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la

15 mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante TLC preparativa (5 % metanol en diclorometano), proporcionando el Ejemplo 217 (100 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido blancuzco.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,62 (s, 1H); 9,84 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,23 (s a, 1H); 7,92-7,88 (m, 1H); 7,85 (t, 2H, *J* = 4Hz); 7,72 (t, 1H, *J* = 8Hz); 7,60-7,50 (m, 6H); 7,40-7,28 (m, 2H); 7,22 (t, 1H, *J* = 8Hz); 6,85 (s a, 1H); 4,85 (s, 2H); 4,73 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,06 (s, 2H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,70 min, [M+1] = 525,2; HPLC Método A2: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,91 min.

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 218

5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil)-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4-amina



30

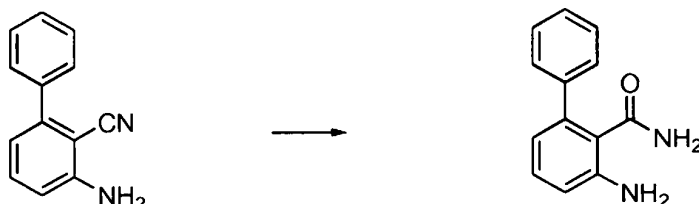
Etapa 1. Preparación de 3-aminobifenil-2-carbonitrilo



35 A una solución de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (5 g, 0,025 mmol) en tolueno (70 ml) se añadió KOAc (5 g, 0,05 mmol), ácido fenilborónico (4,27 g, 0,035 mmol) y Pd(TPP)₂Cl₂ cat. La mezcla de reacción se calentó hasta 115 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y los volátiles se evaporaron dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 3-aminobifenil-2-carbonitrilo (3,2 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido amarillo claro. CLEM Método Z:

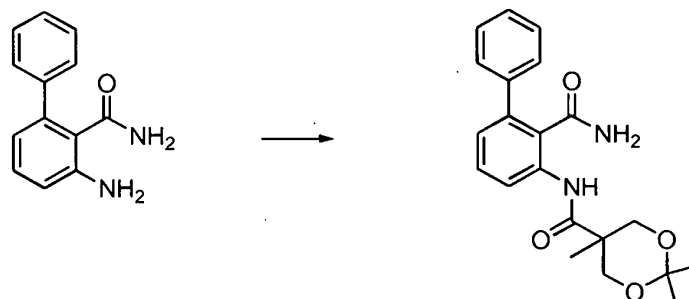
40 tiempo de retención 3,65 min [M+] = 195,2.

Etapa 2. Preparación de 3-aminobifenil-2-carboxamida



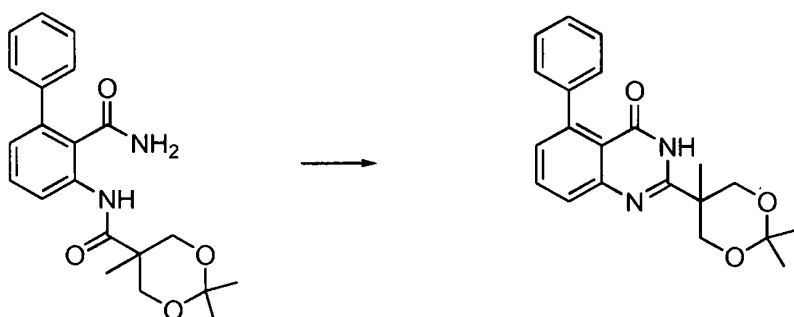
- 5 Una solución de 3-aminobifenil-2-carbonitrilo (4 g, 20 mmol) en etanol (20 ml) y NaOH acuoso (8 g, 200 mmol) se calentó a 100 °C en el reactor de microondas durante 1 h 30 min. Después de este tiempo, el etanol se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % de EtOAc en hexano) dando 3-aminobifenil-2-carboxamida (3,1 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,40-7,30 (m, 5H), 7,15 (s a, 1H), 7,11 (t, 1H, *J* = 8Hz), 6,72 (dd, 1H, *J* = 0,8, 8 Hz), 6,52 (dd, 1H, *J* = 0,8, 8 Hz), 5,13 (s, 1H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,28 min [M+1] = 213,0.

Etapa 3. Preparación de N-(2-carbamoilbifenil-3-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxamida



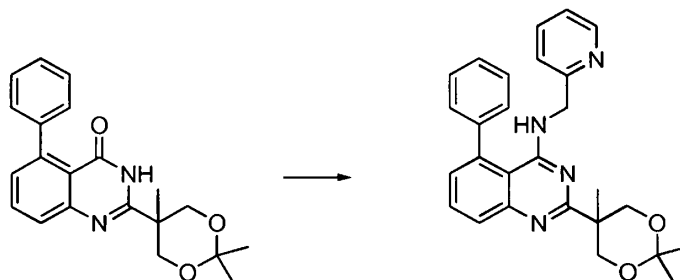
- 15 A una solución del ácido 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (0,6 g, 4 mmol) disponible en el mercado en DCM (30 ml) se añadió HATU (1,8 mg, 4,7 mmol) y DIPEA (1,6 ml, 23,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo se añadió 3-aminobifenil-2-carboxamida (0,6 g, 2,35 mmol) y la solución resultante se agitó durante 16 horas. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25 % de acetato de etilo en hexanos) dando N-(2-carbamoilbifenil-3-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxamida (0,25 g, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido blanco. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,69 min [M+1] = 367,2.

Etapa 4. Preparación de 5-fenil-2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



- 30 A una solución de N-(2-carbamoilbifenil-3-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxamida (0,23 g, 0,62 mmol) en metanol se añadió NaOMe (0,25 ml, 25 % en MeOH, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua. La porción orgánica se secó y se concentró a presión reducida, dando un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % de acetato de etilo en hexanos) dando 5-fenil-2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,2 g, rendimiento del 91 %) pura en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,49 (s a, 1H), 7,77 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,36-7,28 (m, 5H), 7,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 4,27 (d, 2H, *J* = 12 Hz), 3,91 (d, 2H, *J* = 12 Hz), 1,40 (s, 3H), 1,35 (d, 6H, 10,2 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,01 min [M+1] = 351.

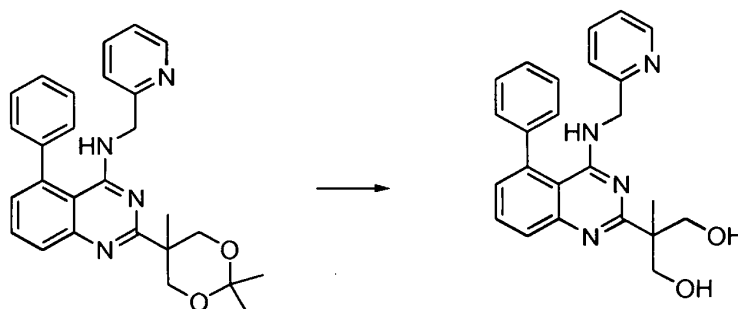
Etapa 5. Ejemplo 218



- 5 A una solución de 5-fenil-2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,22 g, 0,62 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se añadió DBU (0,24 g, 1,57 mmol) y reactivo BOP (0,36 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió aminometilpiridina (0,11 ml, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos)
- 10 proporcionando el ejemplo 219 (0,18 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,26 (s a, 1H); 7,80-7,69 (m, 3H); 7,59-7,45 (m, 5H); 7,27-7,20 (m, 3H); 6,53 (s a, 1H); 4,55 (d, 2H, J = 4 Hz); 4,31 (d, 2H, J = 7,6 Hz); 3,79 (d, 2H, J = 7,6 Hz); 1,38 (d, 6H, J = 4,8 Hz); 1,33 (s, 3H). CLEM Método W: tiempo de retención 2,37 min, [M+1] = 441; HPLC Método A1: pureza del 96,7 %, tiempo de retención = 6,87 min.

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 219

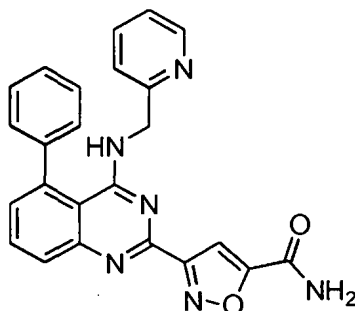
2-metil-2-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)propano-1,3-diol



- 20 El compuesto 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4-amina (del ejemplo 218, 0,1 g, 0,23 mmol) se disolvió en éter (2 ml). Tras la disolución, se añadió HCl M en éter (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo, la solución resultante se neutralizó con solución de NaHCO₃ saturada. El éter se evaporó y el residuo de la capa acuosa se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de metanol en diclorometano) dando el Ejemplo 219 (56 mg, rendimiento del 62 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,24 (a s, 1H); 7,80-7,63 (m, 3H); 7,54-7,44 (m, 5H); 7,24-7,20 (m, 3H); 6,56 (a s, 1H); 4,57 (s, 2H), 4,56 (d, 2H, J = 6 Hz); 3,77 (d, 4H, J = 6 Hz); 1,23 (s, 3H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,77 min, [M+1] = 401; HPLC Método A1: pureza del 95,14 %, tiempo de retención = 9,78 min.

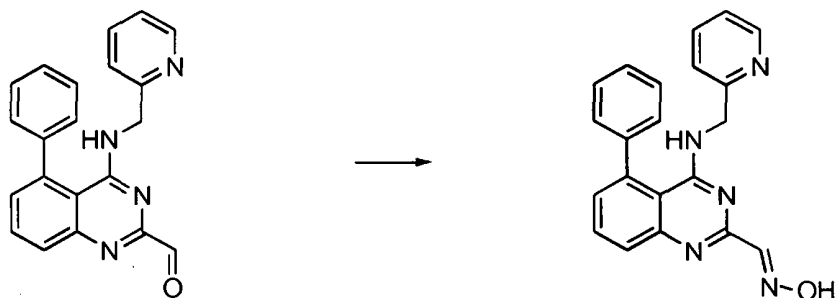
30 EJEMPLO DE REFERENCIA 220

3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-5-carboxamida



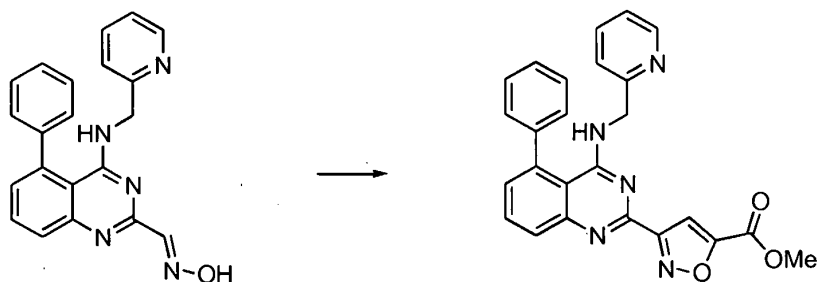
35

Etapla 1. Preparación de (E)-5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído



- 5 Una solución de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (del ejemplo 212, 0,62 g, 1,8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,19 g, 2,8 mmol) y acetato sódico (0,30 g, 3,7 mmol) en agua (10 ml) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0,8 % de MeOH en DCM) proporcionando
- 10 (E)-5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (0,4 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido amarillo. CLEM Método W: tiempo de retención 1,703 min [M+1] = 356,2.

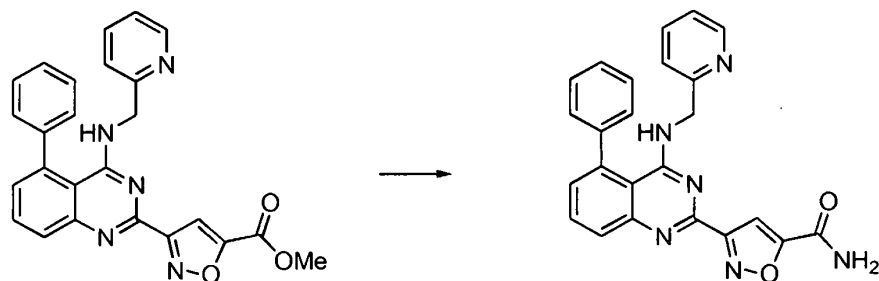
Etapla 2. Preparación de 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-5-carboxilato de metilo



- 15 A una solución de oxima de (E)-5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (0,32 g, 0,90 mmol) y metilpropiolato (0,227 g, 2,70 mmol) en acetonitrilo se añadió CrO₂ (Magtrieve) (0,75 g, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1,5 % de MeOH en DCM) proporcionando 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-5-carboxilato de metilo (120 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido blancuzco. CLEM Método W: tiempo de retención 2,185 min [M+1] = 438,2.

25

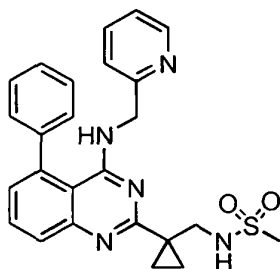
Etapla 3. Ejemplo 220



- 30 Una solución de 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-5-carboxilato (90 mg, 0,199 mmol) en NH₃ (2,0 M en MeOH, 5 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente sellado durante 8 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Método S) proporcionando el Ejemplo 220 (35 mg, rendimiento del 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,45 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,92-7,85 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 1,2, 7, 6 Hz); 7,67 (s, 1H); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,40-7,30 (m, 3H); 7,24 (t, 1H, J = 5,6Hz); 7,00 (t, 1H, J = 4 Hz); 4,69 (d, 2H, J = 4 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,74 min, [M+1] = 423,2. HPLC Método A1: pureza del 99,3 %, tiempo de retención = 6,78 min.
- 35

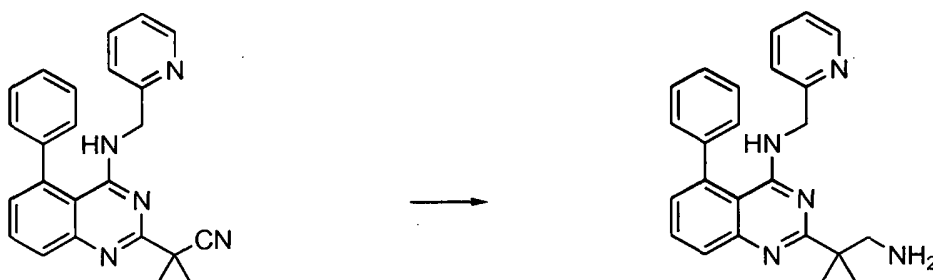
EJEMPLO DE REFERENCIA 221

N-((1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)ciclopropil)metil)metansulfonamida



5

Etapa 1. Preparación de 2-(1-(aminometil)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

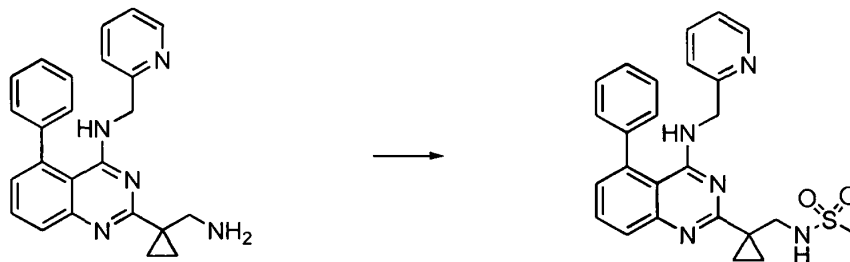


10

A una solución de 1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)ciclopropancarbonitrilo (Ejemplo 207, 0,6 g, 2 mmol) en metanol amoniaco 7 M (10 ml) se añadió Ra-Ni (200 mg). La suspensión espesa resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando 2-(1-(aminometil)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (380 mg, rendimiento del 63 %), que se usó sin purificación adicional.

15

Etapa 2. Ejemplo 221



20

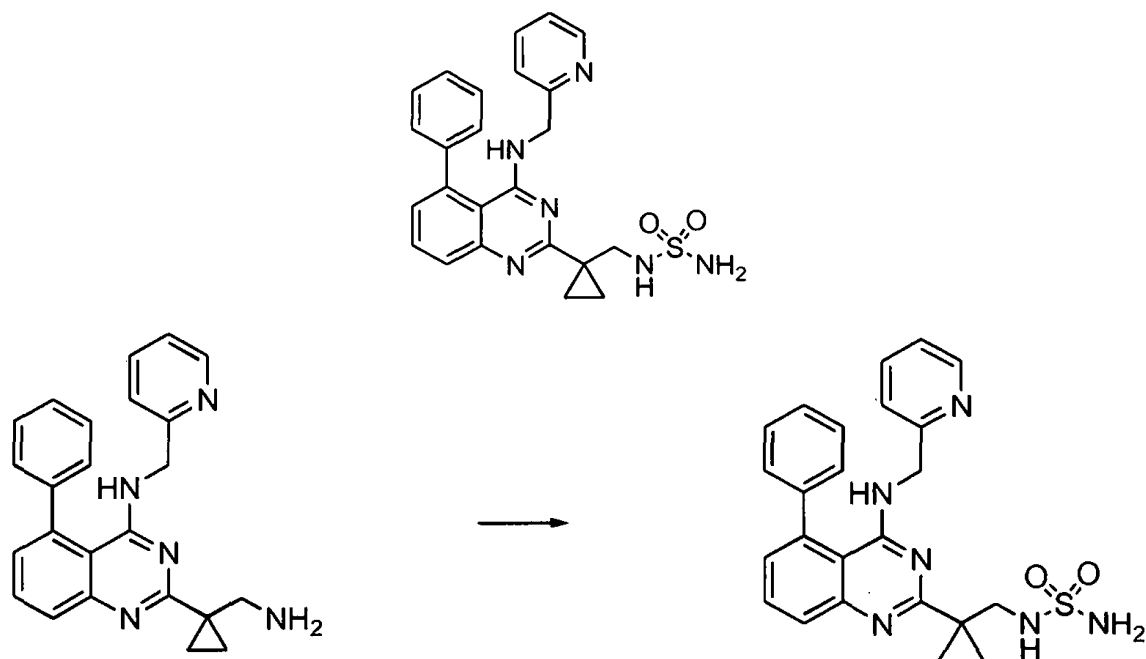
A una solución agitada de 2-(1-(aminometil)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (60 mg, 0,16 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,43 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,015 ml, 0,18 mmol) gota a gota a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA donde se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (15 % de EtOAc, hexano), proporcionando el Ejemplo 221 (25 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,25 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,80-7,68 (m, 3H); 7,60-7,43 (m, 5H); 7,27-7,15 (m, 3H); 6,95 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,53 (s, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,54 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,99 (s, 3H), 1,30 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 1,01 (d, 2H, J = 2,4 Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,77 min, [M+1] = 460,0; HPLC Método A1: pureza del 99,1 %, tiempo de retención = 6,29 min.

25

30

EJEMPLO DE REFERENCIA 222

35 N-((1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)ciclopropil)metil)sulfamida

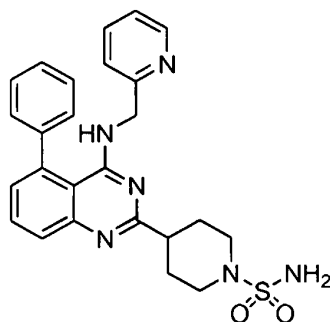


- 5 A una solución de clorosulfonilisocianato (0,03 ml, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) se añadió t-BuOH (0,16 ml, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 2-(1-(aminometil)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil) quinazolin-4-amina (del ejemplo 221, 80 mg, 0,21 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,42 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un residuo. Se añadió TFA (2 ml) al residuo y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) dando el Ejemplo 222 (25 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,24 (dd, 1H, J = 1,2Hz, 7,2Hz); 7,67-7,80 (m, 3H); 7,58-7,43 (m, 5H); 7,28-7,16 (m, 3H); 6,63 (s, 2H), 6,53 (s a, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 4,52 (d, 2H, J = 4Hz), 3,45 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 1,28 (d, 2H, J = 4 Hz), 1,02 (d, 2H, J = 4 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,93 min, [M+1] = 461,2; HPLC Método A1: pureza del 96,5 %, tiempo de retención = 5,91 min.

20

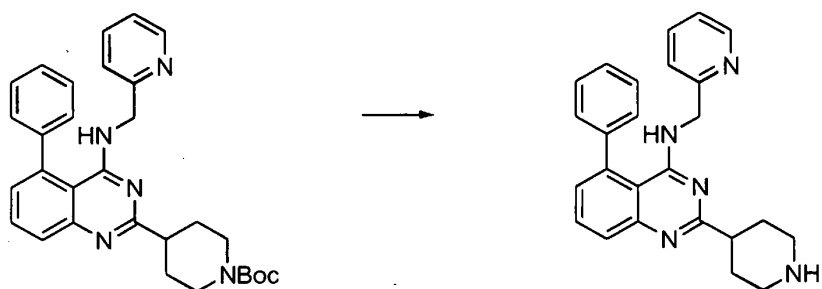
EJEMPLO DE REFERENCIA 223

4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piperidin-1-sulfonamida



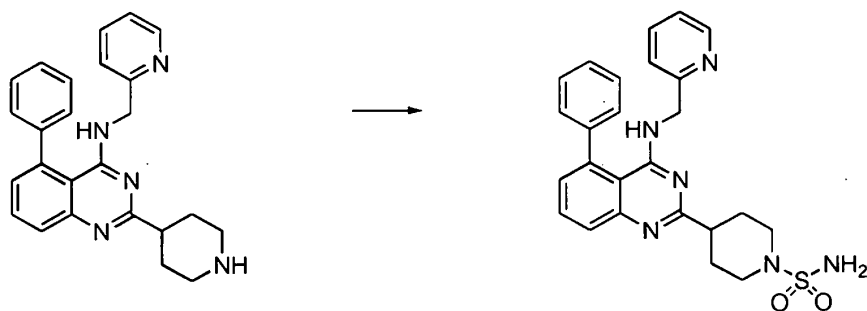
25

Etapa 1. Preparación de 5-fenil-2-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



- El compuesto 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 211, 0,2 g 0,4 mmol) se disolvió en 10 ml de HCl (2 M en éter). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas.
- 5 Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó con NaHCO₃ sat. y la fase acuosa se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante recristalización con EtOAc dando 5-fenil-2-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,13 g, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,58-7,40 (m, 5H), 7,30-7,15 (m, 3H), 6,57 (a s, 1H), 4,56 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz), 3,05 (d, 2H, *J* = 12,0 Hz), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,43 min, [M+1] = 396,2; HPLC Método A1: pureza del 96,4 %, tiempo de retención = 9,00 min.

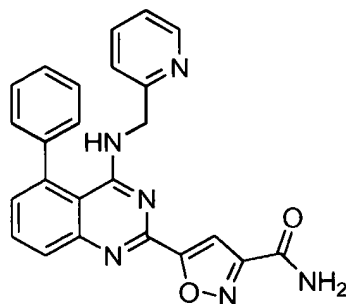
Etapa 2. Ejemplo 223



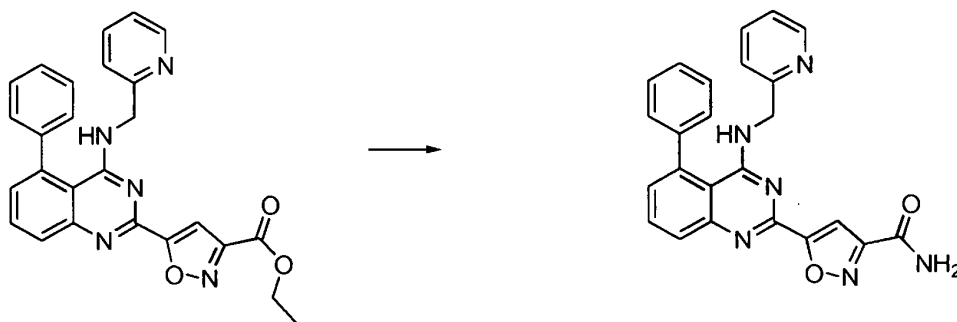
- 15 A una solución de clorosulfonilisocianato (0,035 ml, 0,25 mmol) en DCM (5 ml) se añadió t-BuOH (0,19 g, 0,25 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadió TEA (0,038 g, 0,37 mmol), seguido de 5-fenil-2-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,3 mmol) en DCM. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El residuo se trató con HCl etéreo (4 ml, solución 2 M). La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante recristalización usando EtOAc dando el ejemplo 223 (0,038 g, rendimiento del 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,58-7,43 (m, 5H), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,73 (s a, 2H), 6,65 (t, 1H, *J* = 4,0 Hz), 4,58 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,55 (d, 2H, *J* = 12,0 Hz), 2,81-2,64 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H). CLEM Método V: tiempo de retención 1,62 min, [M+1] = 475; HPLC Método A1: pureza del 98,7 %, tiempo de retención = 6,26 min.

30 EJEMPLO DE REFERENCIA 224

5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-3-carboxamida



35



- Una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (del ejemplo 209, 0,075 g, 0,17 mmol) en NH_3 (2,0 M en MeOH, 5 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente sellado durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, el sólido formado se filtró y se lavó con metanol enfriado con hielo proporcionando el Ejemplo 224 (31 mg, rendimiento del 44 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,87-7,95 (m, 3H), 7,73 (dt, 1H, $J = 1,6, 8$ Hz), 7,45-7,64 (m, 5H), 7,37 (dt, 2H, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 2H), 7,25 (dd, 1H, $J = 6,0, 7,2$ Hz), 4,70 (d, 2H, $J = 4$ Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,817 min, $[\text{M}+1] = 423,2$; HPLC Método A1: pureza del 99,3 %, tiempo de retención = 7,31 min.

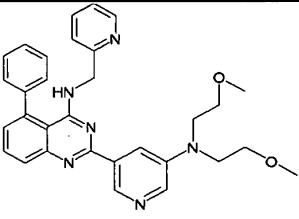
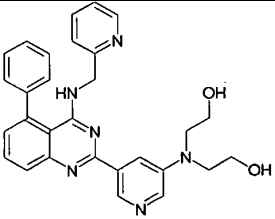
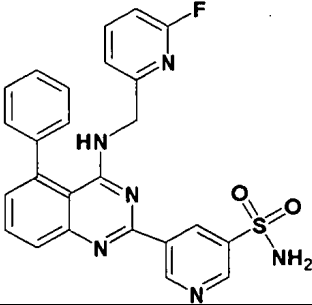
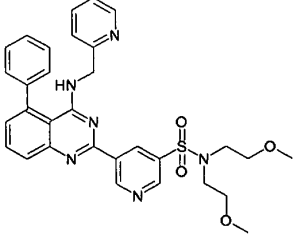
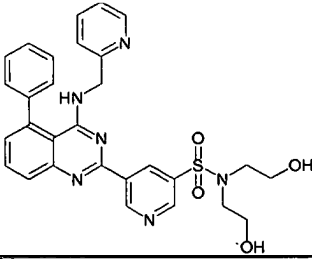
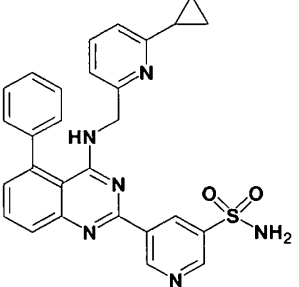
EJEMPLOS 225 A 321

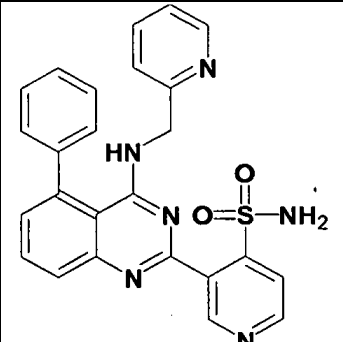
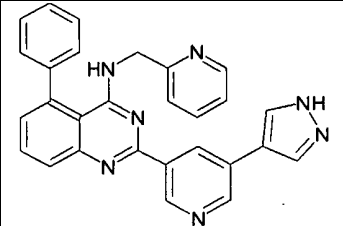
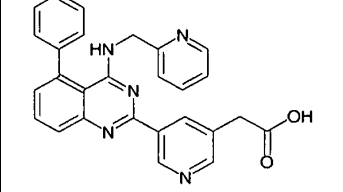
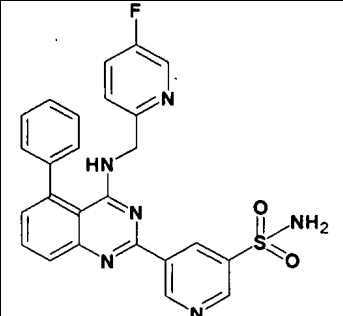
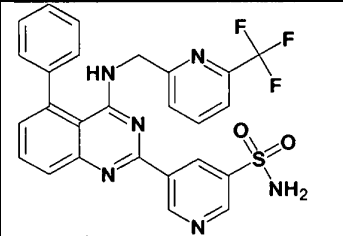
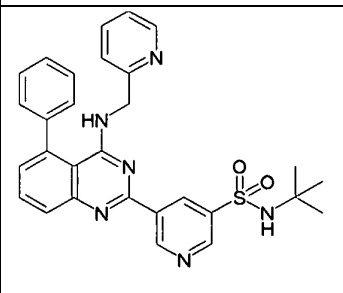
- Los Ejemplos 225 a 321 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente. Los datos de HPLC/EM para cada compuesto se recogieron usando los métodos E-Z1 y la masa molecular se determinó mediante EM (ES) mediante la fórmula m/z . Tanto el tiempo de retención como los datos de EM para los Ejemplos 225 a 321 se indican en la Tabla 1c, en la que PM = peso molecular.

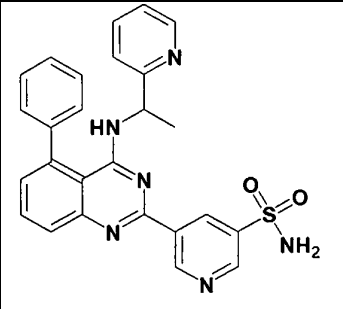
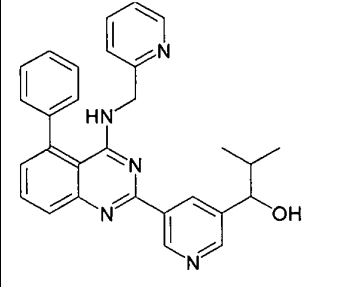
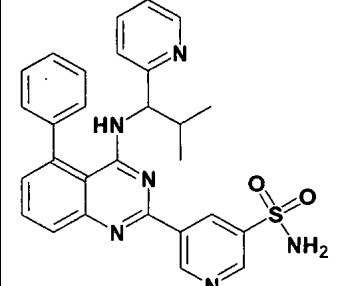
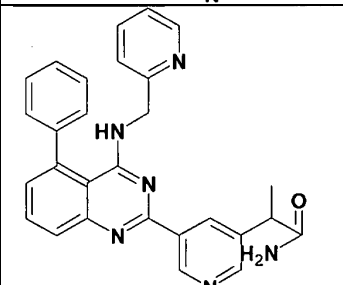
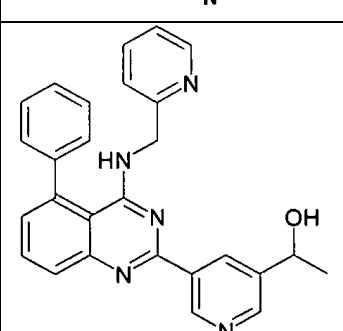
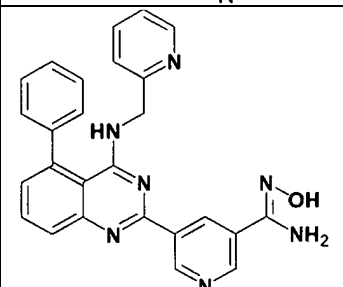
TABLA 1c

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
225		432,477	$[\text{M}+1]$ 433,0 Tr1,86 min	E
226		447,491	$[\text{M}+1]$ 448,0 Tr1,50 min	O
228		446,503	$[\text{M}+1]$ 447,0 Tr1,49 min	O

229		536,528	[M+1] 537,0 Tr1,73 min	O
230		468,53	[M+1] 469,0 Tr1,41 min	O
237		482,557	[M+1] 483,2 Tr1,99 min	Y
242		512,583	[M+1] 513,2 Tr1,80 min	Y
271		498,556	[M+1] 499,2 Tr2,03 min	W
272		482,557	[M+1] 483,2 Tr1,91 min	W

274		520,625	[M+1] 521,2 Tr1,76 min	T
275		492,572	[M+1] 493,4 Tr1,73 min	Y
276		486,521	[M+1] 487,2 Tr1,95 min	W
277		584,689	[M+1] 585,2 Tr1,83 min	T
278		556,635	[M+1] 557,2 Tr1,56 min	T
289		508,594	[M+1] 509,2 Tr1,58 min	T

290		468,53	[M+1] 469,2 Tr1,42 min	T
291		455,513	[M+1] 456,2 Tr1,86 min	Y
292		447,488	[M+1] 448,2 Tr1,36 min	W
293		486,521	[M-1] 485,0 Tr1,93 min	Y
294		536,528	[M+1] 537,0 Tr1,96 min	T
295		524,637	[M-1] 523,2 Tr2,10 min	Y

297		482,557	[M+1] 483,2 Tr1,66 min	T
299		461,558	[M+1] 462,2 Tr1,78 min	T
302		510,61	[M+1] 511,2 Tr1,79 min	T
304		460,53	[M+1] 461,0 Tr1,78 min	Y
306		433,504	[M+1] 434,2 Tr1,60 min	V
307		447,491	[M+1] 447,9 Tr1,79 min	Y

308		500,475	[M-1] 499,0 Tr1,75 min	V
309		498,556	[M+1] 499,2 Tr1,83 min	W
311		498,556	[M+1] 499,2 Tr1,87 min	W
312		498,556	[M+1] 499,2 Tr1,64 min	V
314		536,528	[M+1] 537,2 Tr2,05 min	T
318		501,582	[M+1] 502,2 Tr1,58 min	V

319		579,672	[M+1] 580,2 Tr1,87 min	W
320		601,697	[M-1] 600,2 Tr2,16 min	W
321		587,714	[M+1] 588,2 Tr1,865 min	V

Nótese que los ejemplos anteriores, aunque ilustrativos de la presente invención, no están en orden secuencial y puede faltar algún número de ejemplo.

5 UTILIDAD

En general, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos concretos divulgados en los ejemplos anteriores, inhiben la subfamilia K_v1 de los canales de K^+ dependientes de voltaje (por ejemplo, mostrando valores de % de inhibición ≥ 29 %, preferentemente ≥ 30 %, más preferentemente ≥ 40 %, incluso más preferentemente ≥ 50 %, a una concentración 0,3 micromolar en un ensayo tal como aquellos más adelante). Al mostrar actividad como inhibidores de la subfamilia K_v1 de los canales de K^+ dependientes de voltaje, cabe esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas a la subfamilia K_v1 de canales de K^+ dependientes de voltaje.

15 Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor de I_{Kur} se conocen bien en la técnica y se describen en referencias tales como J. Gen. Physiol., 101(4):513-543 (Abr. 1993), y Br. J. Pharmacol., 115(2):267-274 (Mayo 1995).

20 Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de otros miembros de la subfamilia K_v1 también se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, la inhibición de $K_v1.1$, $K_v1.2$ y $K_v1.3$ puede medirse usando procedimientos descritos por by Grissmer, S. et al., Mol. Pharmacol., 45(6):1227-1234 (Jun. 1994); la inhibición de $K_v1.4$ puede medirse usando procedimientos descritos por Petersen, K.R. et al., Pflugers Arch., 437(3):381-392 (Feb. 1999); la inhibición de $K_v1.6$ puede medirse usando procedimientos descritos por Bowlby, M.R. et al., J. Neurophysiol. 73(6):2221-2229 (Jun. 1995); y la inhibición de $K_v1.7$ puede medirse usando procedimientos descritos por Kalman, K. et al., J. Biol. Chem., 273(10):5851-5857 (Mar. 6, 1998).

Los compuestos de la presente invención se probaron en uno de los ensayos descritos justo anteriormente y se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 2 a continuación.

30

Tabla 2

Ejemplo	$K_v1.5$ (% de inhibición a 0,3 μM)
7	95,7
29	65,3
32	53,1
105	98,7

En la Tabla 3 siguiente se exponen datos de los compuestos divulgados (véase la patente de EE.UU. N.º 7.713.983). Se cree que estos datos demuestran la inesperada capacidad de los compuestos de la presente invención para

augmentar significativamente la inhibición de la subfamilia Kv1 de canales de K⁺ dependientes de voltaje.

TABLA 3

Compuesto	Kv 1.5 (% de inhibición a 0,3 uM)	Réplicas
Ejemplo 578 Documento US 7.713.983	20,5 ± 2,3	2
Ejemplo 580 Documento US 7.713.983	5,3 ± 5,1	2
Ejemplo 68 Documento US 7.713.983	8,5 ± 6,9	2
Ejemplo 82 Documento US 7.713.983	5,6 ± 3,8	2

- 5 Además, en los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares divulgados en los ejemplos anteriores, se evaluó su eficacia como inhibidores de la actividad del receptor de quinasa. Los compuestos se analizaron en el ensayo o ensayos que se indican a continuación para la inhibición de la actividad quinasa y los resultados se muestran en la Tabla 4. Basándose en los resultados, se cree que los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares divulgados en los ejemplos precedentes, no son eficaces en la
- 10 inhibición de la actividad del receptor de quinasa y por tanto no serían eficaces como inhibidores o moduladores de la actividad del receptor de quinasa.

Ensayo de quinasa con Caliper

- 15 Los análisis se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 µl preparados a partir de adiciones de 15 µl de enzima y sustratos (péptido con fluoresceína y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, Ph 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de proteína quinasa purificada con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se terminó mediante la adición a cada muestra de 30 µl de
- 20 EDTA. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación por electroforesis del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con reacciones de control sin enzima para el 100 % de inhibición y reacciones con solo vehículo para el 0 % de inhibición. Se usó ATP a una concentración final equivalente a la Km y la concentración del sustrato peptídico fue 1,5 µM. Se generaron curvas de respuesta a dosis para determinar la concentración requerida
- 25 para inhibir el 50 % de la actividad quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de CI₅₀ se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

TABLA 4

Ejemplo	LLE Flt3 (CI50, uM)	LLE GSK3B (CI50, uM)	LLE IGF1R (CI50, uM)	LLE IKKE (CI50, uM)	LLE IRAK-4 (CI50, uM)	LLE IRAK1 (CI50, uM)	LLE mAuRA (CI50, uM)	LLE PIM1 (CI50, uM)	LLE_ABL1 (%INH, 50uM)	LLE_AURO RA-B (CI50, uM)
1*	—	50,00	—	50,00	50,00	50,00	—	—	—	50,00
7	—	50,00	—	—	50,00	—	—	—	—	—

* Sólo referencia, no se reivindica.

Ejemplo	LLE_BMX (CI50, uM)	LLE_BTK (CI50, uM)	LLE_CDK2E (CI50, uM)	LLE_CDK5 (CI50, uM)	LLE_CDK5/p25 (CI50, uM)	LLE_CK1A1(CI50, uM)	LLE_CK2A1(CI50, uM)	LLE_CK2A2 (CI50, uM)	LLE_IGF1R (CI50, uM)	LLE_IRAK1 (CI50, uM)
1*	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—	—	—	50,00
7	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—	50,00	—	—

* Sólo referencia, no se reivindica.

Ejemplo	LLE_ITK (CI50, uM)	LLE_JAK1 (CI50, uM)	LLE_JAK2 (CI50, uM)	LLE_JAK3 (CI50, uM)	LLE_Lck (CI50, uM)	LLE_LYNA (CI50, uM)	LLE_mAuRA (CI50, uM)	LLE_PIM1 (CI50, uM)	LLE_PLK1 (CI50, uM)	LLE_SRC (CI50, nM)
1*	50,00	—	23,87	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—
7	50,00	—	50,00	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—

* Sólo referencia, no se reivindica.

Ejemplo	LLE_TAK1 (CI50, uM)	LLE_TBK1 (CI50, uM)	LLE_TEC (CI50, uM)	LLE_TPL2 CAL (CI50, uM)	LLE_TKK (CI50, uM)	LLE_TYK2_887 (CI50, uM)
1*	50,00	50,00	50,00	—	50,00	50,00
7	—	—	50,00	—	—	50,00

* Sólo referencia, no se reivindica.

- A la luz de lo anterior, se cree que los compuestos de la presente invención muestran inesperadas ventajas sobre los compuestos previamente divulgados en la técnica. Se cree que los compuestos de la presente invención demuestran una combinación deseable de la actividad inhibidora de la subfamilia K_v1 y mínima potencia contra las quinasas o los canales iónicos de Na^+ . Además, se cree que el Ejemplo 7 demuestra una combinación deseable de la actividad inhibidora de la subfamilia K_v1 y las características farmacológicas incluyendo un sorprendentemente bajo grado de penetración en el cerebro en las especies en combinación con indicaciones de eficiencia elevada y de criterios de seguridad mejorados, por ejemplo selectividad mejorada de los canales iónicos como se en los estudios de hERG y canales de iones de Na^+ .
- 5
- 10 Los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben la subfamilia K_v1 de canales de K^+ dependientes de voltaje y, como tal, se cree que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversos trastornos: arritmias cardíacas, incluidas las arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular, complicaciones de isquemia cardíaca, y uso como agentes para controlar la frecuencia cardíaca; angina de pecho, incluyendo alivio de los síntomas de Prinzmetal, síntomas vasoespásticos y síntomas variantes; trastornos gastrointestinales, incluyendo esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, trastornos de la motilidad (incluyendo estreñimiento y diarrea) y síndrome del intestino irritable; trastornos del músculo liso vascular y visceral, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad vascular periférica (incluida la claudicación intermitente), insuficiencia venosa, impotencia, espasmo cerebral y coronario, y enfermedad de Raynaud; enfermedad inflamatoria e inmunológica, incluidas enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide, rechazo de injerto, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y aterosclerosis; trastornos de la proliferación celular, incluyendo restenosis y cáncer (incluida la leucemia); trastornos del sistema de audición; trastornos del sistema visual, incluida degeneración macular y cataratas; diabetes, incluidas retinopatía diabética, nefropatía diabética; enfermedades musculares, incluyendo miotonía y emaciación; neuropatía periférica; trastornos de la cognición; migraña; pérdida de memoria, incluidas enfermedad de Alzheimer y demencia;
- 15
- 20
- 25 disfunción motora mediada por el SNC, incluidas enfermedad de Parkinson y ataxia; epilepsia y otros trastornos mediados por los canales iónicos.

- Como inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ dependientes de voltaje, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar otros varios trastornos, incluyendo resistencia al trasplante de órganos o tejidos, enfermedades del injerto contra el huésped causadas por trasplantes de médula ósea, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, diabetes mellitus de inicio en la juventud o de inicio reciente, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patogénicos, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigoide bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutáneas, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vérnica, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial corneal, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías aéreas reversible, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónica o incurable, asma tardía e hiperrespuesta de las vías aéreas, bronquitis, úlceras gástricas, daños vasculares causados por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad intestinal isquémica, enfermedades intestinales inflamatorias, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, enfermedades mediadas por el leucotrieno B₄, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65 migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinófila, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar, substantia ossea dentis, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando la germinación de pelo y/o estimulando la generación de pelo y el crecimiento de pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión isquémica por reperusión de órganos que se produce tras conservación, trasplante o enfermedad isquémica, shock endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal isquémica aguda, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno o fármacos en los pulmones, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura alcalina corneal, dermatitis eritema multiforme, dermatitis bullosa lineal por IgA y dermatitis cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histamina o leucotrieno C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, shock o anoxia, hepatitis por el virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda o crónica", aumento del efecto

quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

5 Los compuestos de la presente invención son posibles agentes antiarrítmicos que son útiles en la prevención y el tratamiento (incluido el alivio parcial o la curación) de arritmias. Como inhibidores de $K_v1.5$, los compuestos dentro del alcance de la presente invención son particularmente útiles en la prevención y tratamiento selectivos de las arritmias supraventriculares, tales como fibrilación auricular y aleteo auricular. Por "prevención y tratamiento selectivos de las arritmias supraventriculares" se entiende la prevención o el tratamiento de arritmias supraventriculares en las que la proporción entre la prolongación del periodo refractario efectivo auricular y la
10 prolongación del periodo refractario efectivo ventricular es superior a 1:1. Esta proporción también puede ser mayor que 4:1, incluso mayor que 10:1. Además, la proporción puede ser tal que la prolongación del periodo de respuesta refractario efectivo auricular se consigue sin una prolongación significativamente detectable del periodo refractario efectivo ventricular.

15 Además, los compuestos dentro del alcance de la presente invención bloquean $I_{K_{Kur}}$ y, por tanto, pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de todas las afecciones asociadas con la $I_{K_{Kur}}$. Una "afección asociada a la $I_{K_{Kur}}$ " es un trastorno que puede evitarse, aliviarse parcialmente o curarse mediante la administración de un bloqueante de $I_{K_{Kur}}$. Se sabe que el gen de $K_v1.5$ se expresa en tejido estomacal, tejido intestinal/de colon, arterias pulmonares y en las células beta pancreáticas. Por tanto, la administración de un bloqueante de $I_{K_{Kur}}$ puede proporcionar tratamiento útil
20 para trastornos tales como: esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, estreñimiento, asma y diabetes. Además, se sabe que $K_v1.5$ se expresa en la adenohipófisis. Por tanto, la administración de un bloqueante de $I_{K_{Kur}}$ puede estimular la secreción de hormona del crecimiento. Adicionalmente, los inhibidores de $I_{K_{Kur}}$ pueden ser útiles en los trastornos de proliferación celular, tales como leucemia, y enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.

25 Por tanto la presente invención proporciona métodos para la prevención o el tratamiento de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos más adelante pueden emplearse con los compuestos de la invención en los presentes métodos. En los procedimientos de la presente invención, dichos otros agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes, de forma simultánea o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

35 DOSIFICACIÓN Y FORMULACIÓN

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, o sales de los mismos capaces de prevenir o tratar uno o más de los trastornos anteriormente mencionados en una cantidad eficaz de los mismos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente los compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente en los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingual: bucal; parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables acuosas o no acuosas); por vía nasal, tal como pulverizador nasal; por vía tópica, tal como en forma de una crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones monodosis que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los presentes compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.
50 En el caso en el que los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente los compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente en los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, se estén administrando para prevenir o tratar arritmias, los compuestos se pueden administrar para conseguir conversión química al ritmo sinusal normal u, opcionalmente, pueden usarse junto con cardioconversión eléctrica.

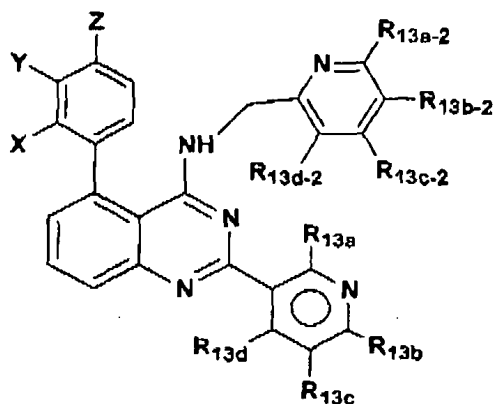
65

- Las composiciones de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata, que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente los compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente en los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, también pueden administrarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Formas de ejemplo que se pueden usar son pastillas moldeadas, comprimidos o pastillas liofilizadas. Entre las composiciones de ejemplo se incluyen las que formulan el presente compuesto o compuestos con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden estar incluidos en dichas formulaciones los excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones pueden incluir también un excipiente para ayudar a la adhesión a las mucosas, tal como hidroxipropilcelulosa (HOC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para facilidad de fabricación y uso.
- Las composiciones a modo de ejemplo para la administración nasal por aerosol o inhalación incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.
- Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico u otros agentes de suspensión, dispersión o humidificación adecuados, incluidos mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.
- Las composiciones a modo de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios, que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).
- Un experto en la materia puede determinar la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un humano adulto de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo al día, que puede administrarse en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Debe entenderse que el nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección concreta. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a los trastornos mencionados anteriormente.
- Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación unos con otros y/u otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente y otros trastornos, incluidos: Otros agentes antiarrítmicos, tales como agentes de clase I (por ejemplo, propafenona), agentes de clase II (por ejemplo, carvediol y propranolol), agentes de clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida), agentes de clase IV (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), antagonistas de 5HT (por ejemplo, sulamserod, serralina y tropsetron), y dronedarona; bloqueantes de los canales de calcio (tanto de tipo L como de tipo T) tal como diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mybefradil; inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de la COX-1 y/o la COX-2) tal como aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, CELEBREX®, VIOXX® y AINE; agentes antiplaquetarios tal como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatide y tirofiban), antagonistas de P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidina y CS-747), antagonistas de P2Y1, antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), aspirina e inhibidores de la PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, y espironolactona; agentes antihipertensores tales como bloqueantes alfa adrenérgicos, bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la renina, inhibidores de la ECA, (por ejemplo, captoprilo, zofenoprilo,

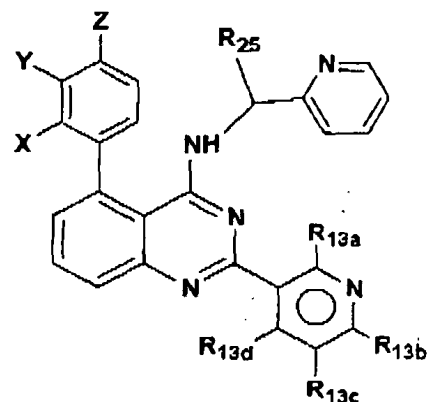
- fosinopriilo, enalapriilo, ceranopriilo, cilazopriilo, delapriilo, pentopriilo, quinapriilo, ramipriilo, lisinopriilo), antagonistas de la A II (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas de ET (por ejemplo, sitaxentán, atrasentán y compuestos divulgados en las patentes de EE.UU. N° 5.612.359 y 6.043.265), antagonistas dobles de ET/AII (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neural (NEP),
- 5 inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ECA) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos, y combinaciones de dichos agentes antihipertensores; agentes anti-trombóticos/trombolíticos tales como el activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como razaxaban), inhibidores del XIa, inhibidores de la trombina (por ejemplo, hirudina y argatroban), inhibidores de PAI-1 (es decir., inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular),
- 10 inhibidores de la α 2-antiplasmina, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisolado, y activadores del plasminógeno de glándulas salivares o animales; anticoagulantes tales como warfarina y heparinas (incluidas las heparinas sin fraccionar y de bajo peso molecular, tal como enoxaparina y dalteparina); inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina o atavastatina o visastatina); otros agentes reductores del colesterol/lípidos tales como inhibidores de escualeno, fibratos, y sequestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, QUESTRAN®); agentes antiproliferativos tales como ciclosporina A, TAXOL®, FK 506, y adriamicina; agentes antitumorales tales como TAXOL®, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino; agentes antidiabéticos tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida (es decir., GLUCOVANCE®), tiozolidinonas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de aP2 e inhibidores de DP4; miméticos tiroideos (incluidos los antagonistas del receptor tiroideo) (por ejemplo, tirotopina, politiroide, KB-130015, y dronedarona); antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerinona; secretagogos de la hormona del crecimiento; agentes antiosteoporóticos (por ejemplo, alendronato y raloxifeno); agentes de terapia de sustitución hormonal tales como estrógenos (incluidos los estrógenos conjugados en premarina), y estradiol; antidepresivos tales como nefazodona y sertralina; agentes anti-ansiedad tales como diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina; anticonceptivos orales; agentes antiulcerosos y para la enfermedad del reflujo gastroesofágico tales como famotidina, ranitidina y omeprazol; agentes antiobesidad tales como orlistat; glicósidos cardíacos incluidos digitálicos y ouabaina; inhibidores de la fosfodiesterasa, incluidos los inhibidores de la PDE III (por ejemplo, cilostazol), e inhibidores de la PDE V (por ejemplo, sildenafil); inhibidores de la proteína tirosina quinasa; agentes antiinflamatorios esteroideos tales como prednisona y dexametasona; y otros agentes antiinflamatorios tales como ENBREL®. Las combinaciones pueden co-formularse o en forma de kit envasados proporcionando dosificaciones adecuadas para co-administración.
- 25
- 30
- 35 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o de otra manera como determine un experto en la materia.
- 40 Aunque la presente invención se ha descrito haciendo énfasis en formas de realización particulares, será obvio para los expertos en la materia que pueden usarse variaciones en los compuestos y procedimientos particulares y que se pretende que la invención se ponga en práctica de otros modos distintos a los específicamente descritos en el presente documento. En consecuencia, la presente invención incluye todas las modificaciones abarcadas dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ib) o (Ic)



Ib



Ic

5

o

o un enantiómero, un diastereómero, un tautómero o una sal del mismo, en las que:

- 10 X es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CO₂R₁₁ o -NR₁₁R₁₂;
 Y es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CO₂R₁₁ o -NR₁₁R₁₂;
 Z es H, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo de 4 a 12 miembros o -NR₁₁R₁₂;
 R₁₁ y R₁₂, en cada aparición, se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros y un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃ y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 15 R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 20 R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₃)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 25 R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 30 R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄COR₁₄, -SO₂NR₁₄CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14b} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente del grupo que consiste en N, S u O;
- 35 R_{13c} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo
- 40
- 45
- 50

de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₄R₂₄, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

3. El compuesto, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o la sal del mismo, de la reivindicación 1, en los que:

X es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

Y es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

Z es H, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄ en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C₁₋₁₀, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el

heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

5 R_{13c} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , cianoalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, en donde el cicloalquilo, el alqueno, el alquilo, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2 o 3

10 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
 R_{13c-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C_{1-10} , -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

15 R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{2-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C_{1-10} , -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, S u O;

20 R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroaril de 4 a 12 miembros-alquilo C_{1-10} , -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CO_2R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

25 R_{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

30 R_{14a} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-10} , en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

35 R_{24} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

40 R_{24a} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-10} , en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

45 R_{25} , en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

50 R_{26} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

55 4. El compuesto, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o la sal del mismo, de la reivindicación 1, en los que:

60 X, Y, Z, R_{13a} , R_{13a-2} , R_{13b-2} , R_{13c-2} , R_{13d} y R_{13d-2} son H;
 R_{13b} , en cada aparición, es independientemente H, alcoxi C_{1-10} o $-NR_{14}R_{14}$;
 R_{13c} , en cada aparición, es independientemente H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$, en donde el cicloalquilo y el heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3

heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

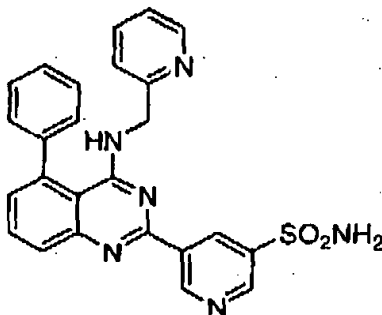
R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

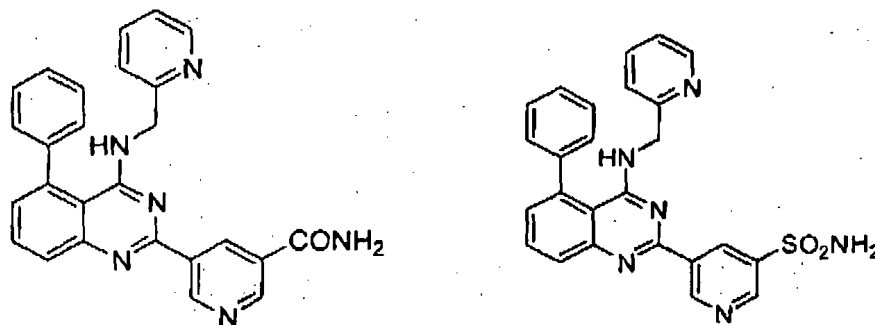
R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

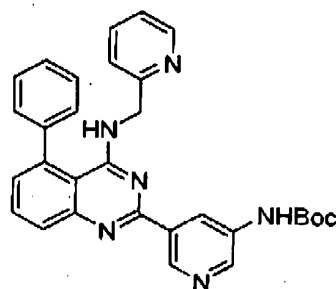
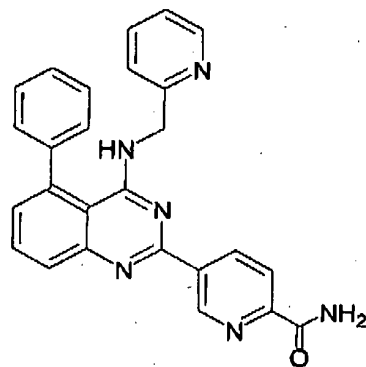
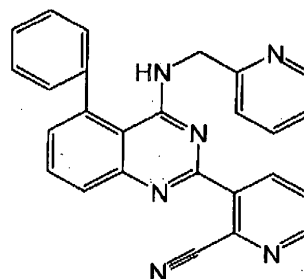
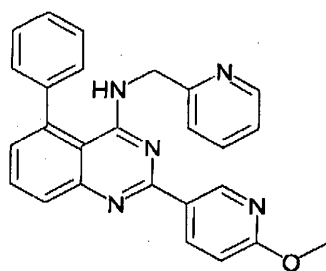
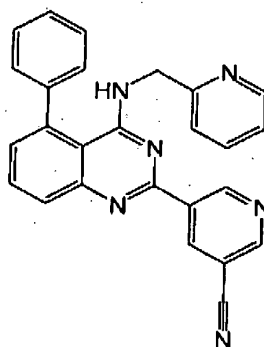
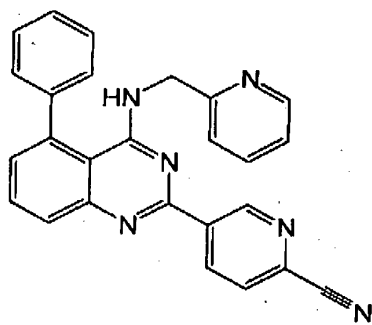
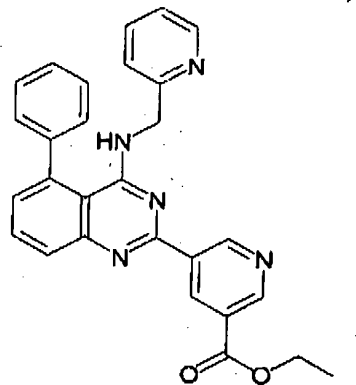
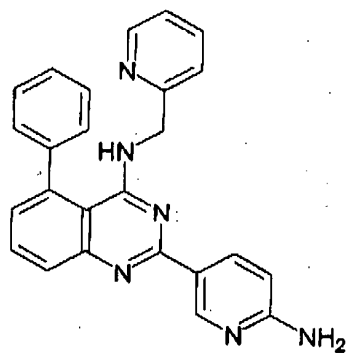
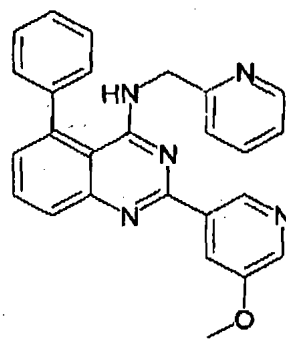
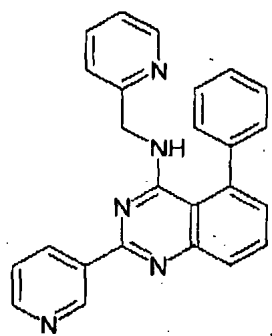
5. Un compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

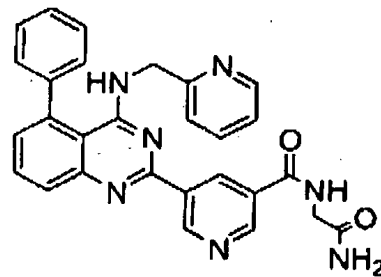
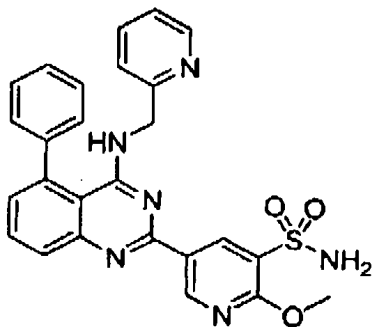
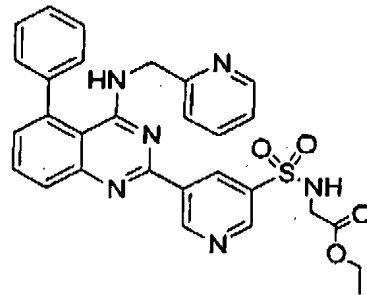
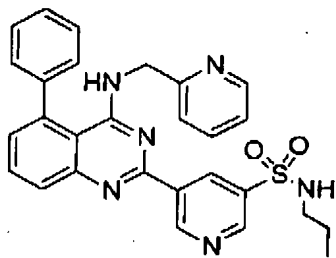
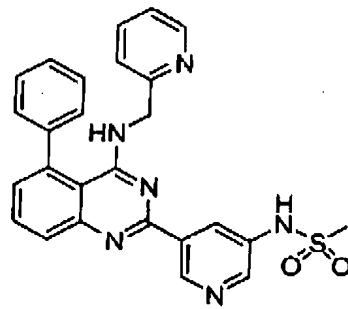
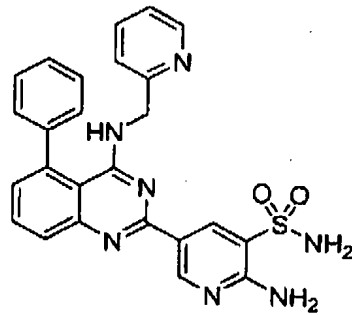
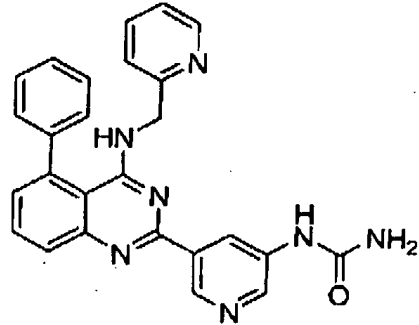
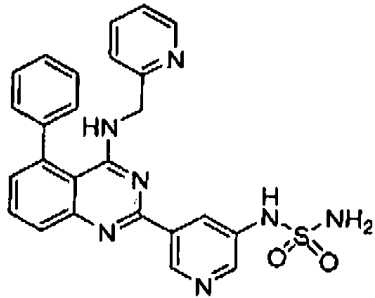
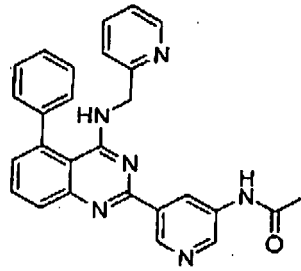
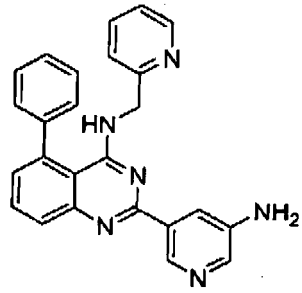


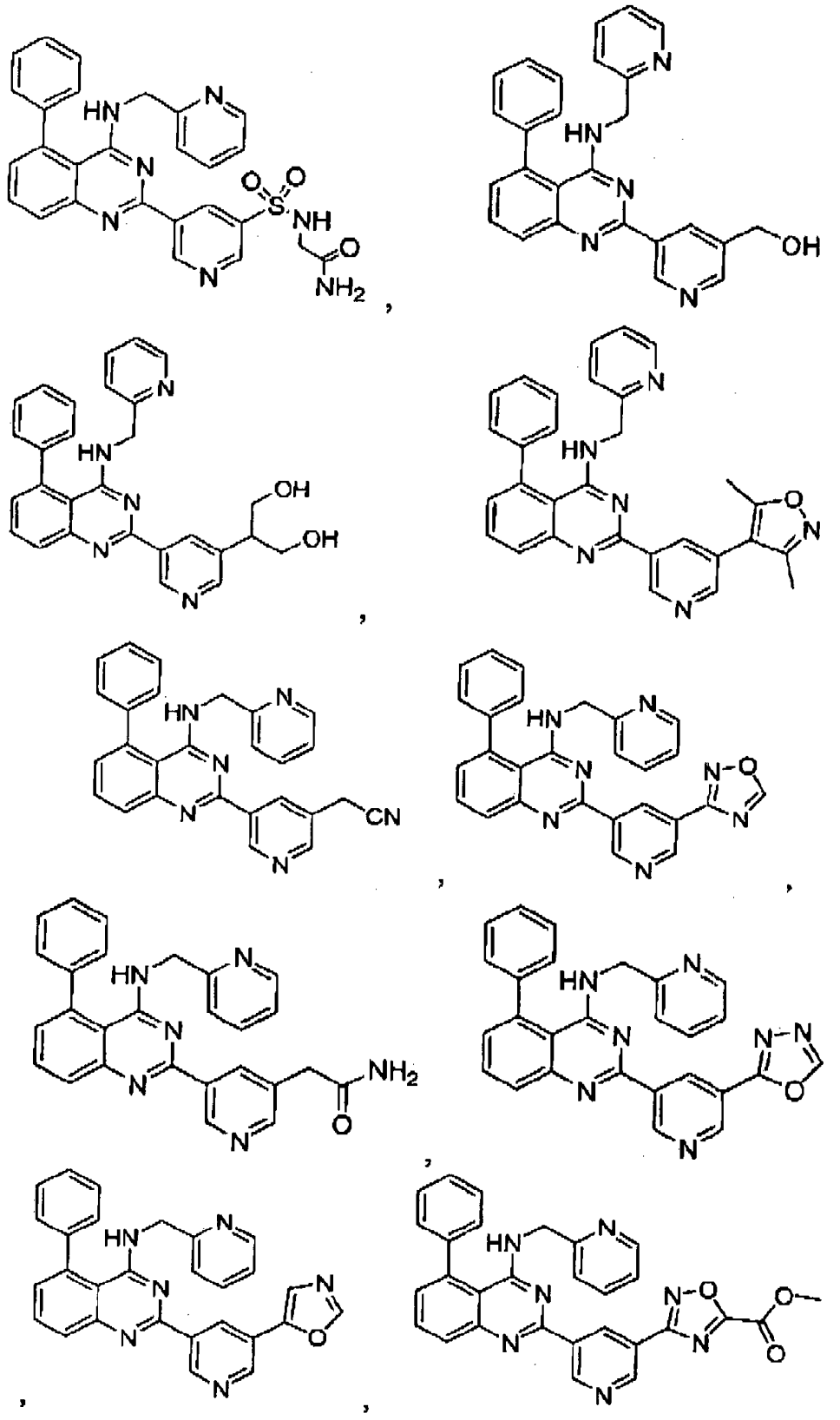
35 o una sal del mismo.

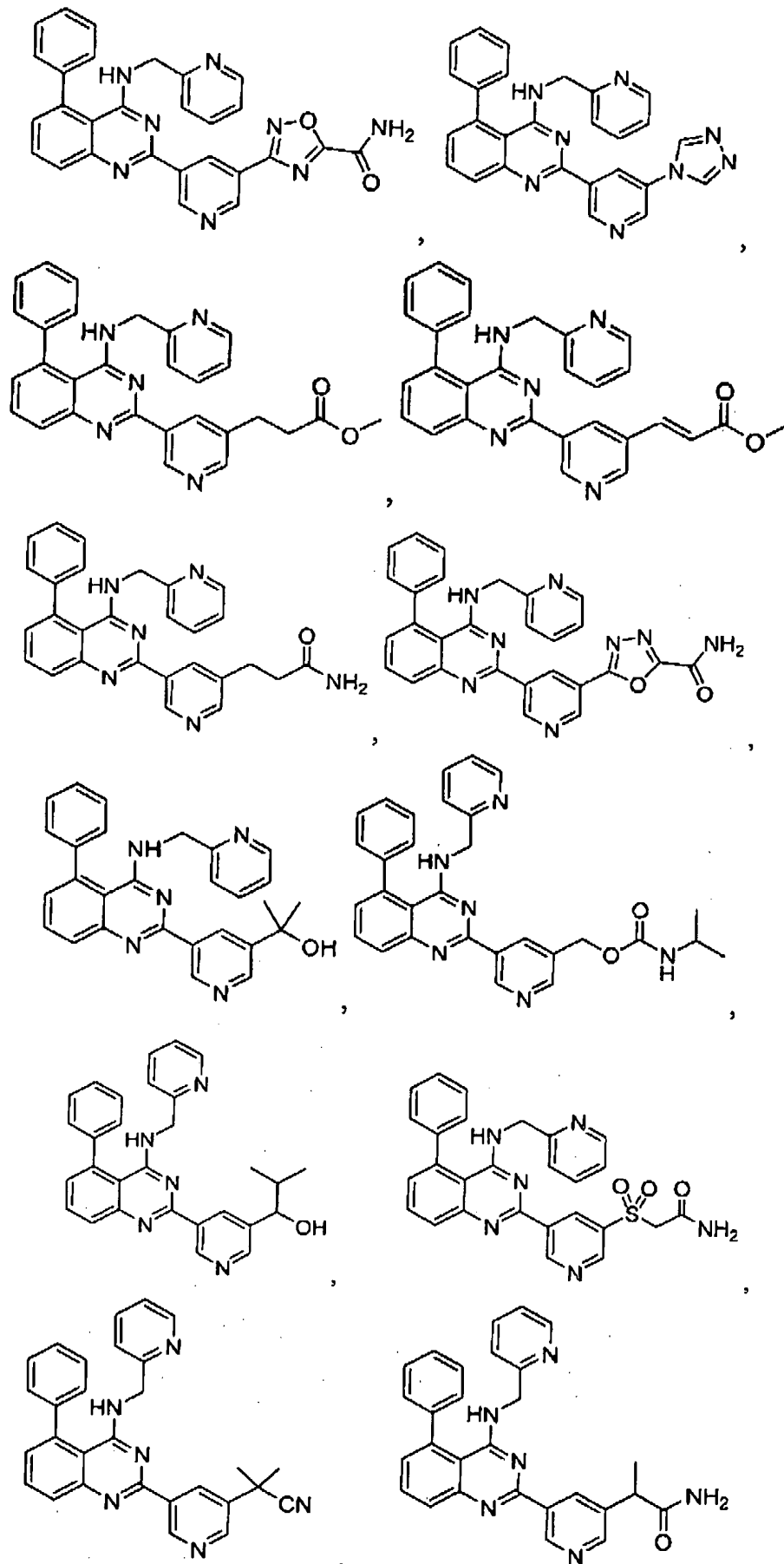
6. Un compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, seleccionado de:

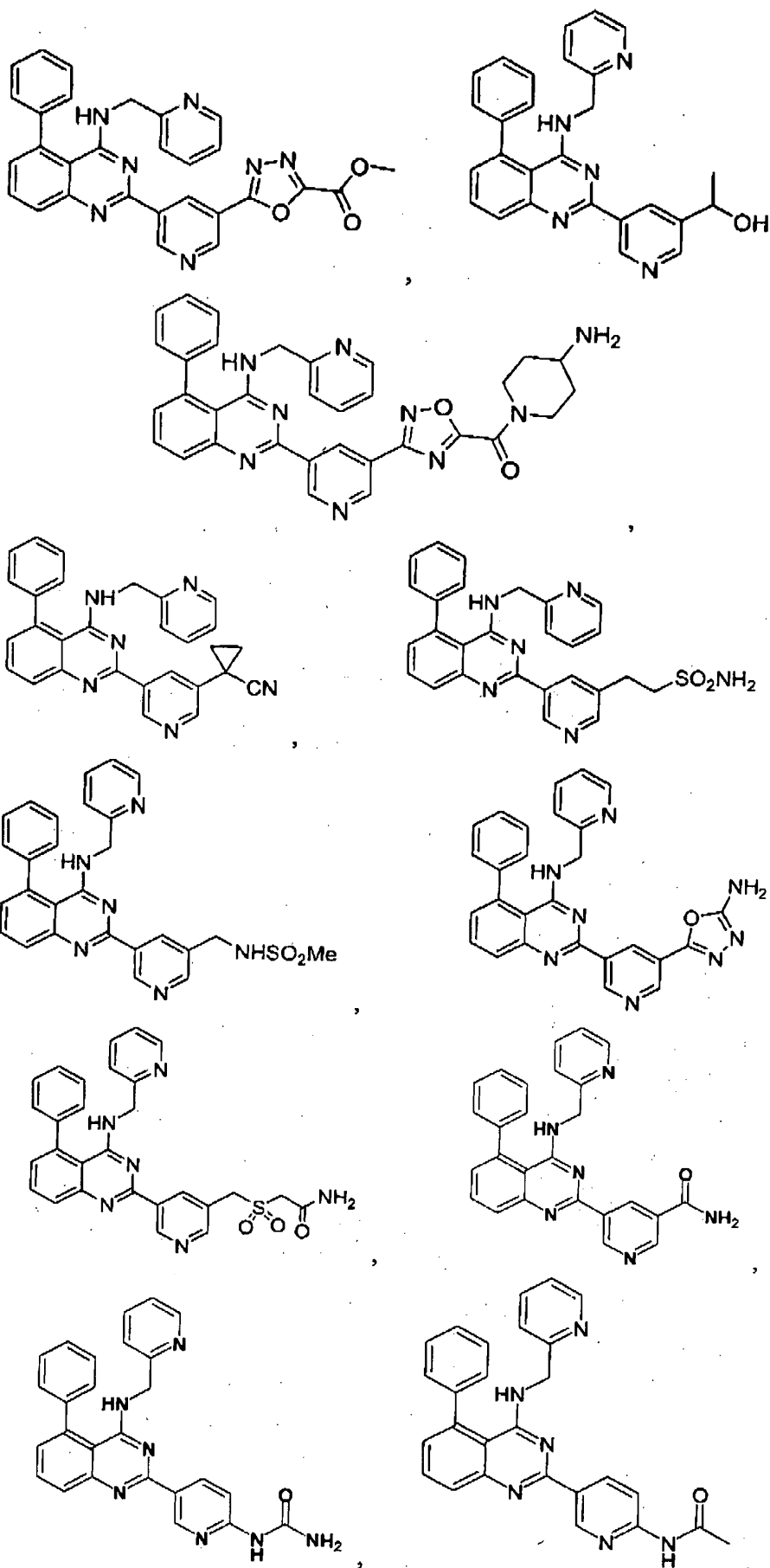


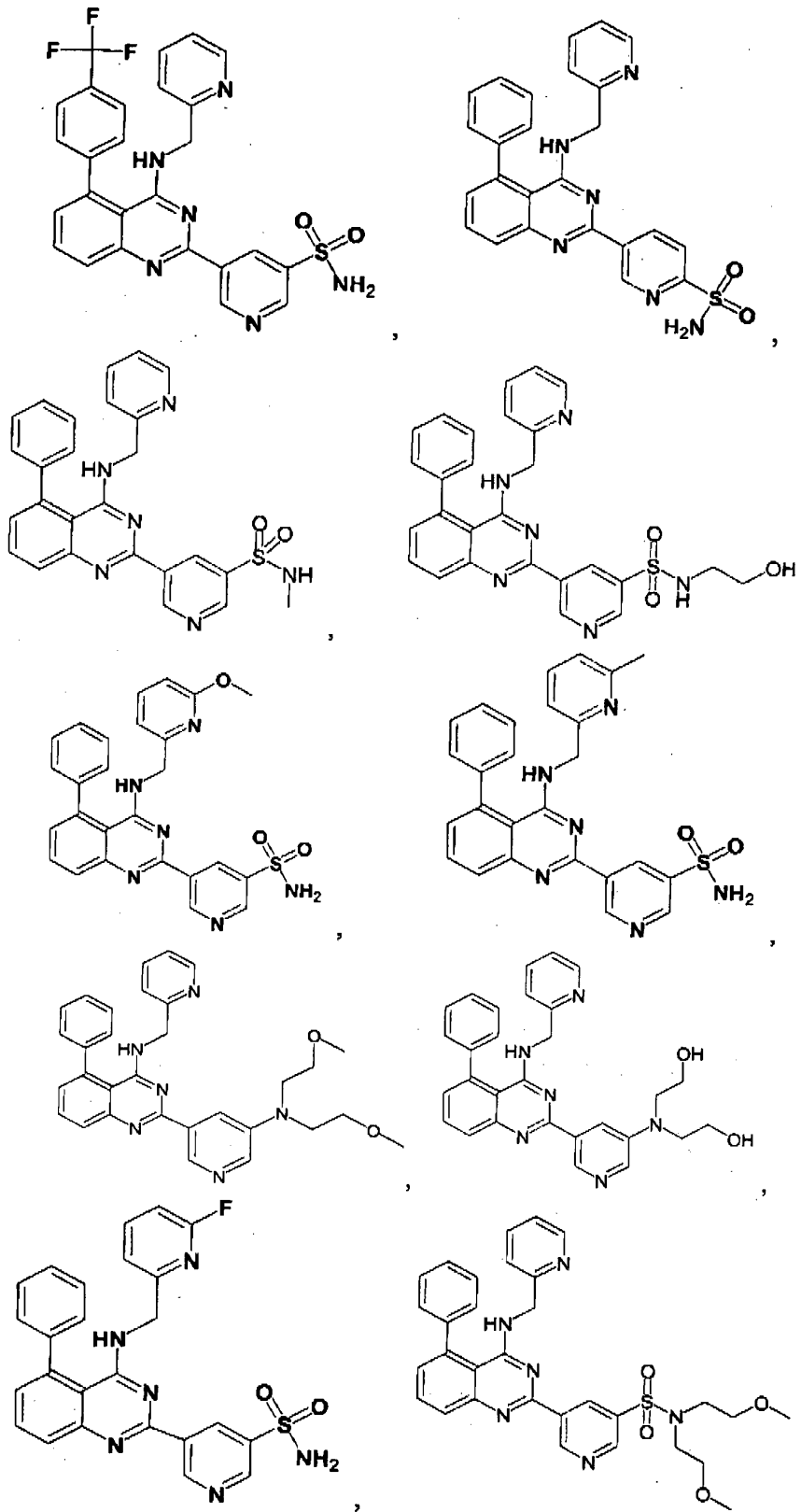


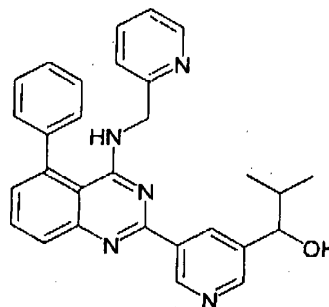
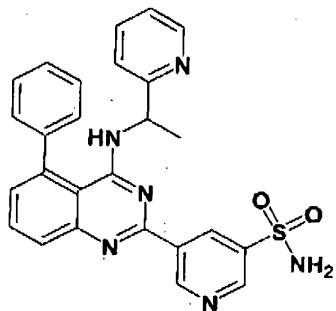
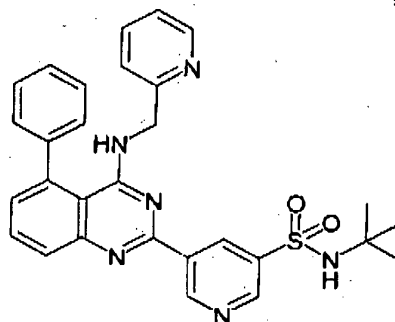
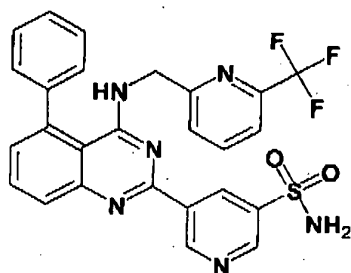
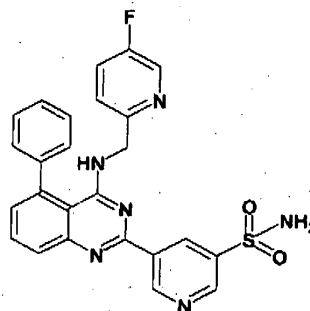
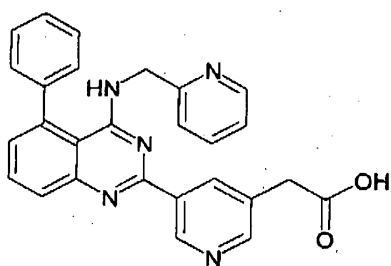
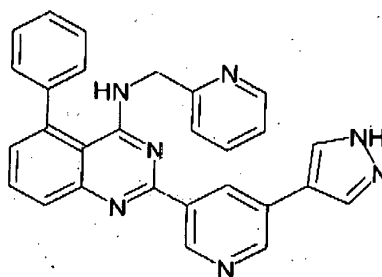
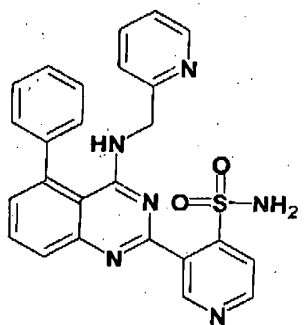
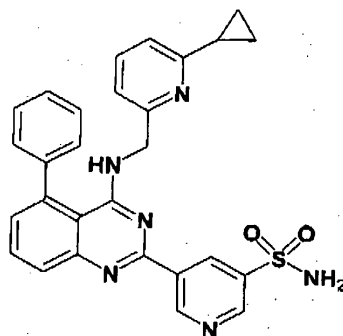
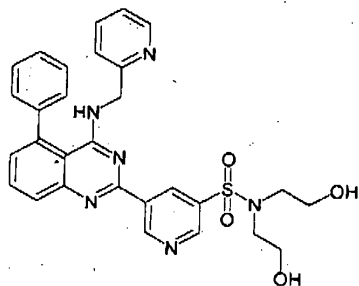


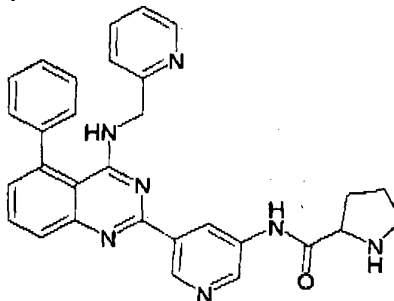
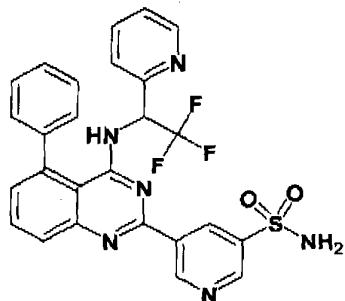
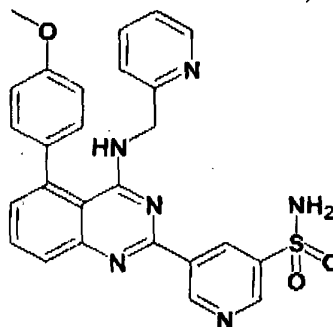
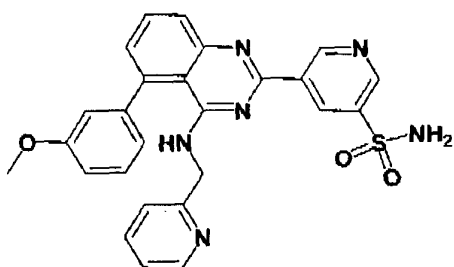
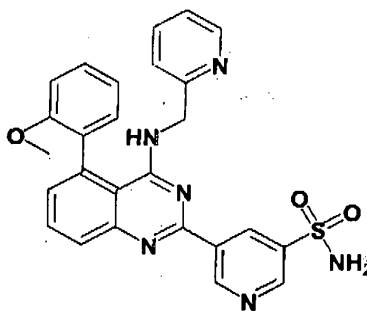
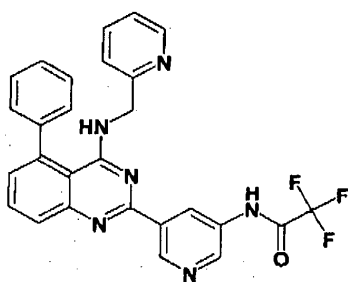
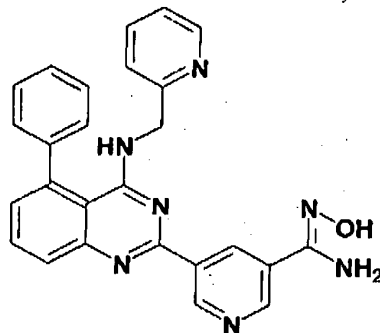
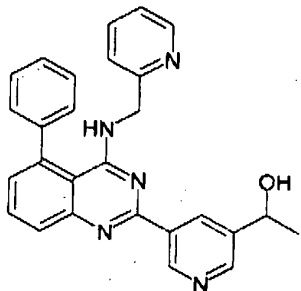
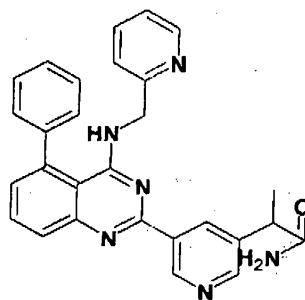
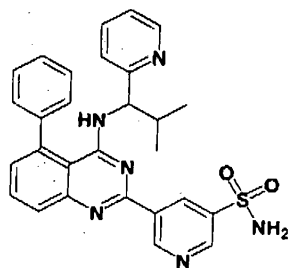


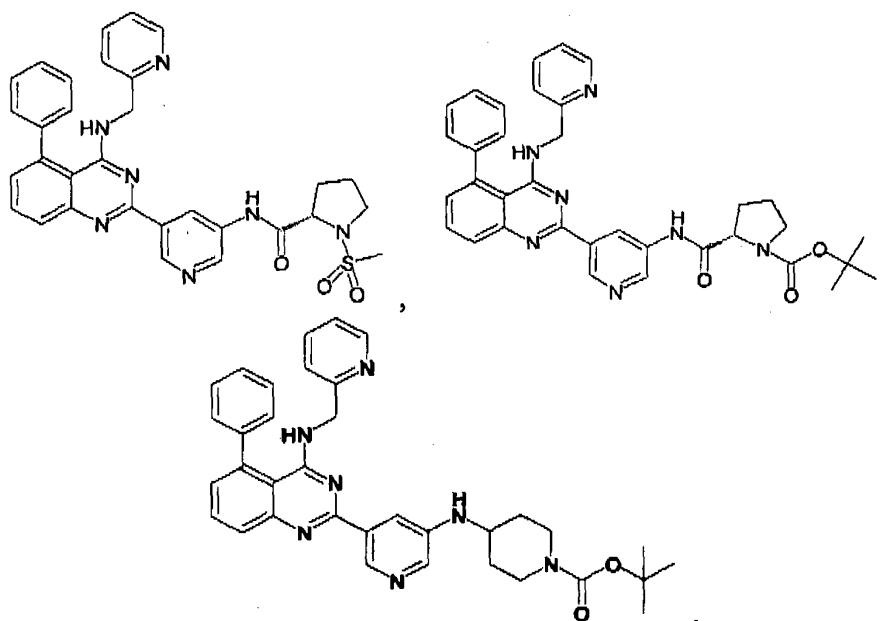












7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y opcionalmente que comprende además al menos otro agente terapéutico.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un enantiómero, un diastereómero, un tautómero o una sal del mismo, para usar en terapia.
9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para usar tratando o previniendo arritmia.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar controlando la frecuencia cardíaca.