(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 614 232**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/48	(2006.01)
C07D 239/74	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2012** **PCT/US2012/070085**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13096194**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2012** **E 12808640 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016** **EP 2794571**

(54) Título: **Carboxamidas heterocíclicas novedosas como moduladores de la actividad cinasa**

(30) Prioridad:

22.12.2011 US 201161579377 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HUCK, BAYARD R.;
CHEN, XIAOLING;
XIAO, YUFANG;
LAN, RUOXI;
DE SELM, LIZBETH CELESTE;
NEAGU, CONSTANTIN;
POTNICK, JUSTIN;
KARRA, SRINIVASA, R. y
JOHNSON, THERESA, L.

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 614 232 T3

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

DESCRIPCIÓN

Carboxamidas heterocíclicas novedosas como moduladores de la actividad cinasa

Campo de la invención

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

Sumario de la técnica relacionada

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

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

La proteína cinasa 70S6K, la proteína cinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, p70/p85 S6 cinasa, p70/p85 ribosómica S6 cinasa y p70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína cinasas. p70S6K es una serina-treonina cinasa que es un componente de la ruta de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT. p70S6K es posterior a PI3K y la activación se produce mediante fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) dado que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70S6K. p70S6K está regulada por las dianas AKT y PKCς, posteriores a PI3K. Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando así mTOR. Además, estudios con alelos mutantes de p70S6K que se inhibían por wortmanina pero no por rapamicina sugieren que la ruta de Pl3K puede presentar efectos sobre p70S6K independientes de la regulación de la actividad de mTOR.

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

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

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

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

El gen de p70S6K se ha identificado como un diana de amplificación y sobreexpresión en esta región y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y mal pronóstico. Se ha observado inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la cinasa mTOR anterior. Se notificó una asociación lineal significativa entre progresión de la enfermedad e inhibición de la actividad de p70S6K. En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y permite que inactive la ruta de mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 producen el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS, por sus siglas en inglés), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidad de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón albergan mutaciones de LKB1 inactivantes. Se ha implicado p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos. Se ha notificado que la ausencia de p70S6K protege contra obesidad inducida por la edad y la dieta a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina. El papel para p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia se sustenta basándose en los hallazgos.

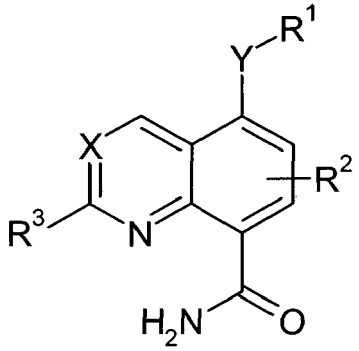
Los compuestos descritos como apropiados para la inhibición de p70S6K se dan a conocer en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947 y PCT/US10/000313.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que modulen la actividad cinasa. Esta modulación de proteína cinasas incluye, pero no se limita a, la inhibición de p70S6K y la inhibición de AKT útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, en especial aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteína cinasas mencionadas anteriormente, tales como cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades como con respecto a sus características de solubilidad, aclaramiento metabólico y biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona compuestos de carboxamidas heterocíclicas novedosas y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son inhibidores de cinasa y son de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos se definen por la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de sales de los mismos, en la que:



(I)

X es N,

Y es N-R^5, O o está ausente;

R^1 es L^1-R^6, L^1-R^6-L^2-R^7;

R^2 es H, Hal, OH, OA, CN, NH_2 o NHA;

R^3 es H, CH_3 o $C(Hal)_3$;

R^4 es H, Hal, OH, COOH, NH_2 o CN;

R^5 es H, LA o alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un grupo -NH- o

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O y/o un grupo -NH-, -NA-, -N(L^1-R^6)-, -CHA-, -CA_2-, CH(L^1-R^6)- o -CO-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2;

L^1, L^2 son independientemente un enlace sencillo, o alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, que puede estar no sustituido, o puede estar mono o disustituido con Hal, OH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, y en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O o por un grupo -CO-, -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO- o -NHCO-;

R^6 es Ar o alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O y/o un grupo -NH-, -NA-, -CHA-, -CO- o -CONHA-;

R^7 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

Ar es un homo o heterociclo aromático mono o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de esqueleto, que puede no estar sustituido o, independientemente entre sí, puede estar mono, di o trisustituido con Hal, A, OA, OH, NH_2 o NHA;

A es un alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O y/o un grupo -NH-, -NHCOAr o -CONHAr en el que 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y en el que uno o dos grupos CH_3 pueden reemplazarse por un grupo NH_2, OH, NH(LA) o $N(LA)_2$;

LA es alquilo lineal, no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en el que 1, 2 ó 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal (por ejemplo, metilo, etilo y trifluorometilo); y

Hal es F, Cl, Br o I.

En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Anteriormente y a continuación, los residuos y parámetros tienen los significados indicados para la fórmula (I), a menos que se indique expresamente otra cosa. Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula (I), en donde al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados a continuación.

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

“A” indica, por ejemplo, metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. “A” también indica alquilo tal como se definió anteriormente, en donde uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por átomos de O o S y/o por grupos NH, N(LA), CONH, NHCO o -CH=CH- y/o además 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o Cl, tal como, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo o terc-butoxilo. En otros ejemplos de “A”, uno o dos grupos CH_3 están reemplazados por OH, SH, NH_2, N(LA)H, $N(LA)_2$ o CN, tal como, por ejemplo, N,N’-dimetilaminoalquilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometilciclobutilo o cianoalquilo. A cíclico indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

“LA” indica alquilo lineal no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

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

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

“Ar” también indica preferiblemente 2-, 3- o 4-fenilo, 2-, 3- o 4-fenilmetilo, 2-, 3- o 4-feniletilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-, 3- o 4-piridiletilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5- o 6-pirazin-1- o 4-ilo, también preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 2-, 6- u 8-purinilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, quinoxalin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 4-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también preferiblemente 1,3-benzodioxol-2-, -4- o -5-ilo, tiofen-2- o 3-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, furan-2- o 3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-, 3-, 4- o 5-ilo, cada uno de los cuales no está sustituido o puede estar mono, di o trisustituido, por ejemplo, con oxígeno del carbonilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, $-CH_2$-ciclohexilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetamino, ureido, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, aminosulfonilo y/o metilsulfonilo.

Se prefieren particularmente compuestos de las subfórmulas 1 a 10 de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en los que

en la subfórmula 1

Y es $N-R^5$,

en la subfórmula 2

Y es $N-R^5$,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un grupo -NH-, -NA-, $-N(L^1-R^6)-$, -CHA-, $-CA_2-$, $CH(L^1-R^6)-$ o -CO-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

en la subfórmula 3

Y es $N-R^5$,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo $-N(L^1-R^6)-$, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

en la subfórmula 4

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -N(L^1-R^6)-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

L^1 es un enlace, -CONH-, -NHCO-, -$CONHCH_2$-, CH_2CONH-,

en la subfórmula 5

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -N(L^1-R^6)-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

R^6 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 6

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -N(L^1-R^6)-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

L^1 es un enlace, -CONH-, -NHCO-, -$CONHCH_2$-, CH_2CONH-,

R^6 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 7

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6-L^2-R^7,

L^1, L^2 son un enlace,

R^6 alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -NH-,

en la subfórmula 8

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6-L^2-R^7,

L^1, L^2 son un enlace,

R^6 es piperidilo o pirrolidinilo,

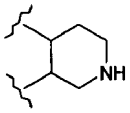
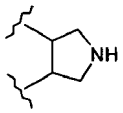
R^7 es fenilo, que está mono o disustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 9

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6-L^2-R^7,

L^1, L^2 son un enlace,

R^6 es  o  ,

R^7 es fenilo, que está mono o disustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 10

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6,

R^6 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

y los residuos restantes que tienen el significado indicado en la fórmula (I) anterior.

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

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

El término “sustituido” se refiere preferiblemente a la sustitución con los sustituyentes mencionados anteriormente, cuando es posible una pluralidad de grados diferentes de sustitución, a menos que se indique otra cosa.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente, pueden aparecer en

diversas formas enantioméricas y pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. Por tanto, la invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros e hidratos y solvatos de estos compuestos.

Puesto que puede diferir la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso emplearse tal cual en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla mediante la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protegidos adecuadamente (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral inmovilizados sobre gel de sílice). Eluyentes adecuados para este fin son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la razón de 82:15:3. Un método para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo), es el uso de enzimas, en particular esterasas.

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

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

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más de otros compuestos como principios activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención o un compuesto de profármaco u otros inhibidores de p70S6K.

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones apropiadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftámica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, a pesar de que la ruta más apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de los estados en tratamiento y de la naturaleza del principio activo. Se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

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

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

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

En una realización, dicho compuesto o dicha composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como

psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular asociada a la edad. Esta invención también se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticancerígeno, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato y del agente quimioterápico son eficaces juntas para inhibir el crecimiento celular anómalo. Muchos agentes terapéuticos anticancerígenos son actualmente conocidos en la técnica. En una realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, tales como cilengitida, vacunas tales como BLP-25 y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En aún otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un inhibidor de otra proteína cinasa, tal como Axl, Aurora A, Aurora B, dirk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Las disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua mezclada apropiada con un tensioactivo como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

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

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

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

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

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes independientes de

a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo y

b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamentos.

El conjunto comprende recipientes apropiados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas por separado donde cada una contiene una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamentos adicional en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

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

Abreviaturas

Designación	
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azobisisobutilonitrilo
ATP	Adenosina trifosfato
b	Pico ancho
Bop-Cl	Cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Conc.	concentrado
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIEA/DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DTT	Ditiotreitol
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv./eq.	Equivalentes
Et	Etilo
h	Hora
HEPES	Ácido 4–(2–hidroxietil)–1–piperazinetanosulfónico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
CL/EM	Cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas

Designación	
LiOH	Hidróxido de litio
m	Multiplete
M	Ion molecular
m/z	Razón de masa con respecto a carga
Me	Metilo
min	Minuto
EM	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMO	*N*–óxido de 4–metilmorfolina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuartete (o cuarteto)
Rf	Factor de retención
TA/ta	Temperatura ambiente
Rt.	Tiempo de retención
s	Singlete
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Terc	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible

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

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

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

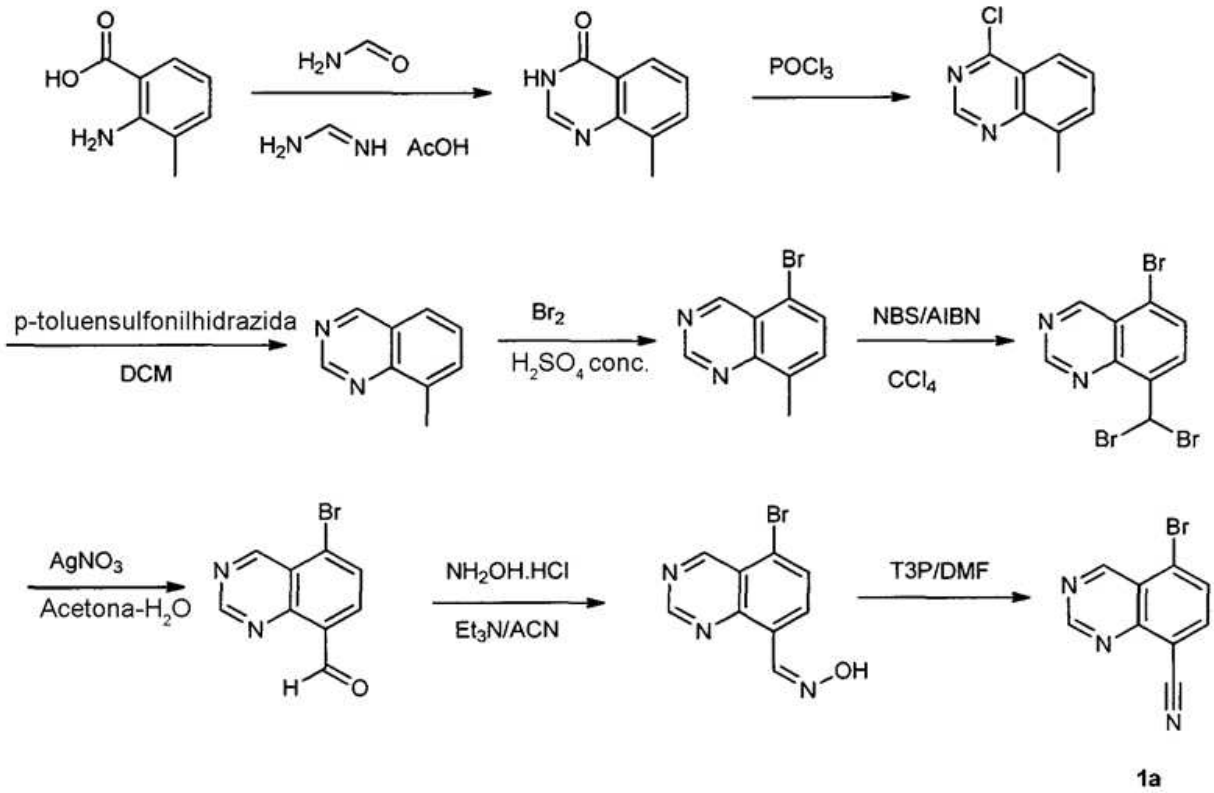
La invención se ilustrará, pero sin limitación, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas de reacción, las variables tienen el mismo significado que se describió con anterioridad. A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen comercialmente de proveedores y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en ºC y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron por cromatografía en sílice o HPLC preparativa.

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

Esquemas de síntesis que describen los compuestos intermedios y de producto final

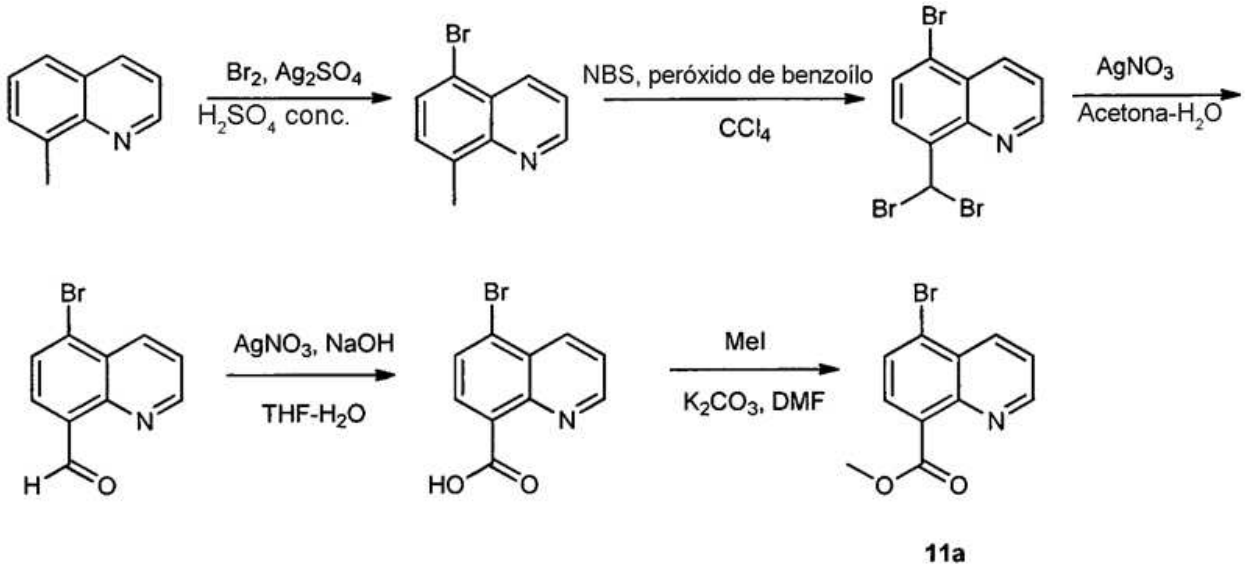
Se obtiene el producto intermedio de bromuro de quinazolina 1a a partir del ácido 2-amino-3-metilbenzoico disponible comercialmente mediante la síntesis en 8 etapas expuesta en el esquema 1.

Esquema 1



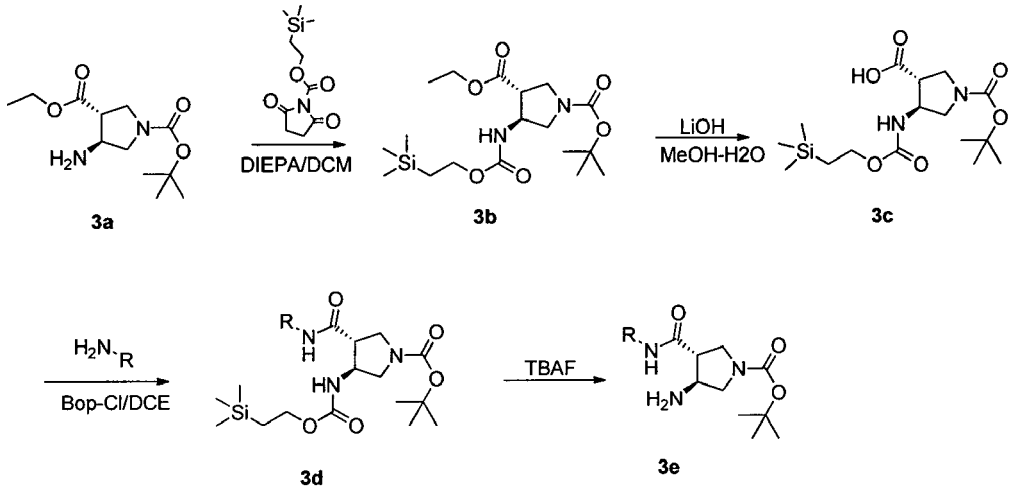
Se prepara el producto intermedio de quinolina 11a según la síntesis en 5 etapas expuesta en el esquema 2.

Esquema 2



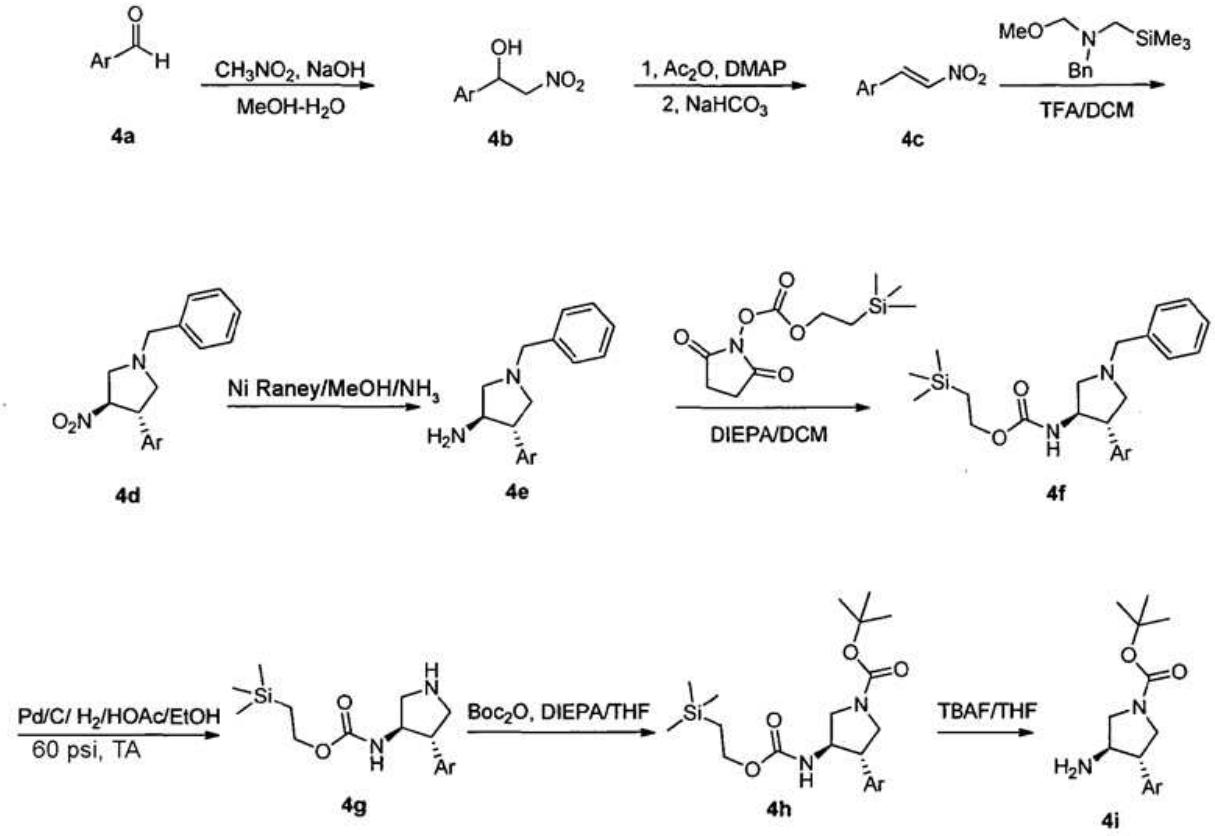
Los productos intermedios de amina o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante las siguientes rutas de síntesis (esquema 3, esquema 4, esquema 5 y esquema 6).

Esquema 3



La protección del grupo amino del compuesto 3a con Toc produce 3b. Se hidrolizó 3b para liberar el ácido carboxílico 3c. Se acopla 3c con amina, seguido por la eliminación del grupo protector Toc para generar el producto intermedio de amina e.

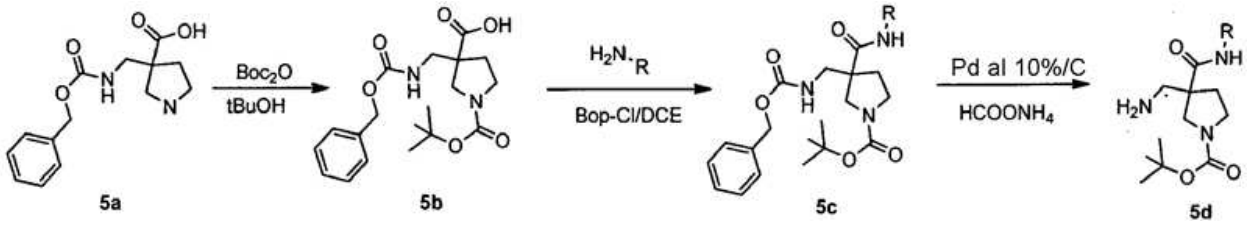
Esquema 4



Se hizo reaccionar el arilaldehído 4a con nitrometano en condiciones básicas para proporcionar el derivado de hidroxilo 4b, que se convirtió en el alqueno 4c en las condiciones de eliminación favorecidas por anhídrido acético.

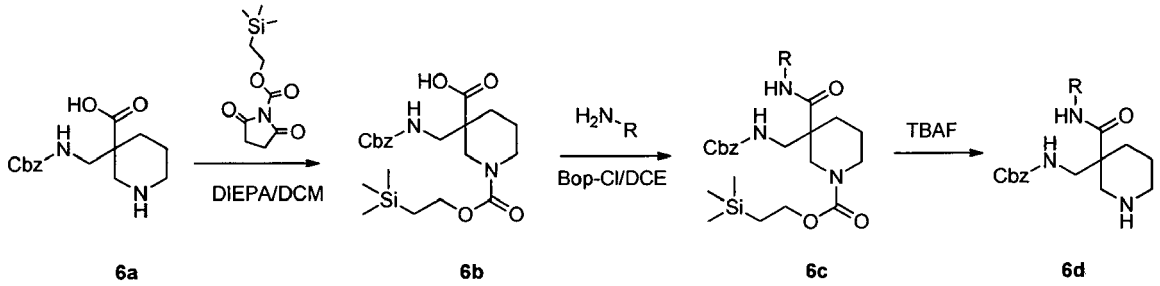
La ciclación de 4c con N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina dio el derivado de pirrolidina 4d. La reducción del grupo nitro en 4d usando níquel Raney como catalizador, seguido por la protección con Teoc del resto amino resultante con N-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]succinimida dio 4f. Se eliminó el grupo N-bencilo de 4f en condiciones de hidrogenación, y se protegió con dicarbonato de di-*terc*-butilo para proporcionar 4h. Se liberó la amina primaria protegida con Teoc en 4h tras el tratamiento con fluoruro de *tetra-n*-butilamonio para proporcionar el producto intermedio de amina 4i.

Esquema 5



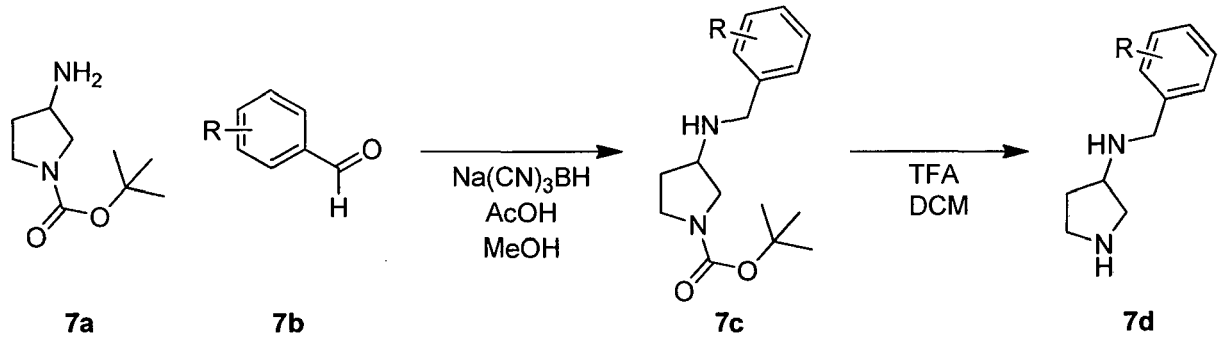
Se protegió el aminoácido 5a con Boc para dar 5b. Entonces se hizo reaccionar 5b con amina para dar la amida 5c. Se eliminó el grupo Cbz en condiciones de hidrogenación para generar el producto intermedio de amina 5d deseado.

Esquema 6



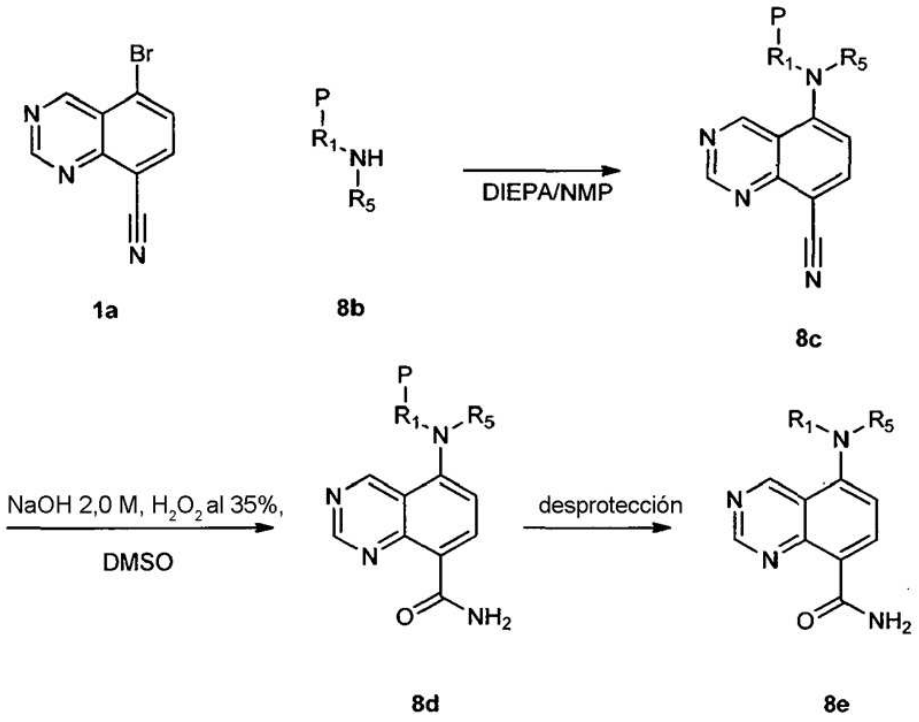
Se protegió selectivamente el grupo amino del aminoácido 6a con Teoc, tras el acoplamiento del resto de ácido con amina dio la amida 6c. Se eliminó Teoc mediante TBAF para proporcionar el producto intermedio de amina 6d.

Esquema 7



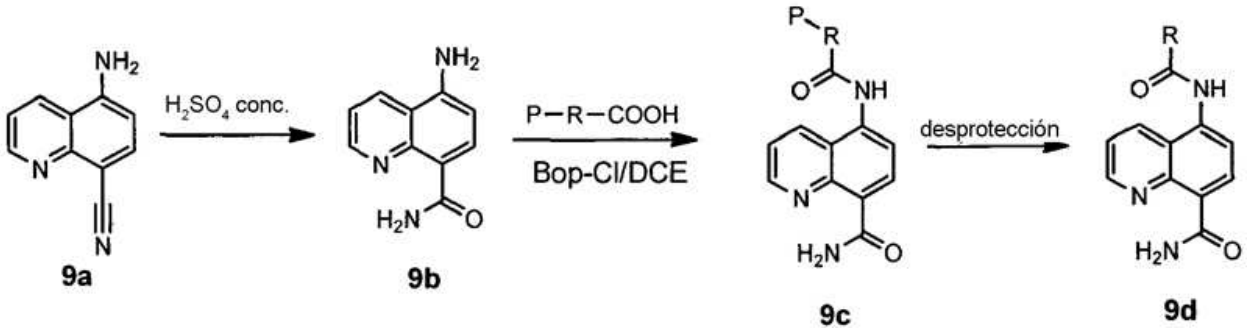
En condiciones de aminación reductora, se hacen reaccionar 7a y 7b para dar 7c, que luego se trató con ácido para dar el producto intermedio de pirrolidina desprotegido, 7d, como la sal de trifluoroacetato.

Esquema 8



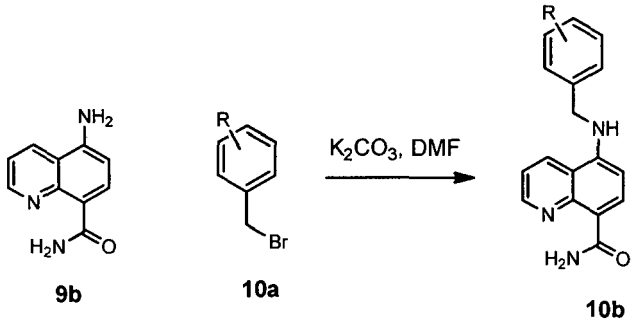
Se acopla el producto intermedio de bromuro 1a con la amina 8b, donde P es un grupo protector cuando es necesario, para producir 8c. La hidrólisis del producto intermedio de nitrito 8c proporciona la amida 8d en condiciones básicas asistidas por peróxido de hidrógeno, y seguido por la eliminación del grupo protector, dio el compuesto 8e deseado.

Esquema 9



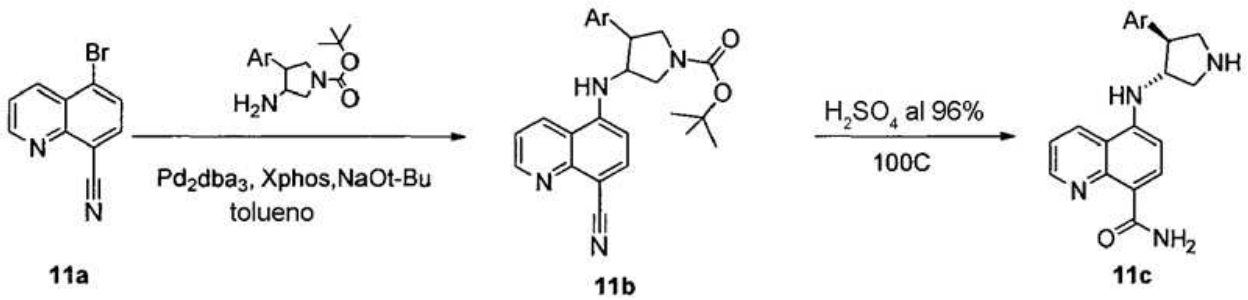
Se oxidó 9a mediante hidrólisis con ácido sulfúrico concentrado caliente para convertir el nitrilo en la amida carboxílica 9b. Se acopló 9b con ácido carboxílico proporcionando 9c. La desprotección de 9c proporciona 9d como el compuesto deseado.

Esquema 10



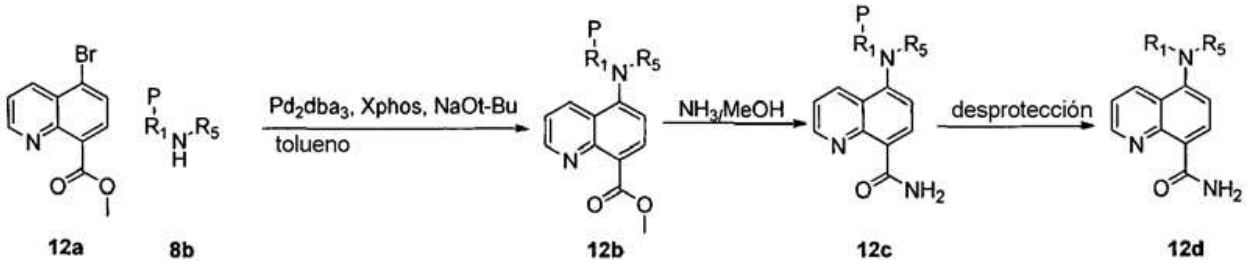
Se hicieron reaccionar los bromuros de bencilo 10a con la anilina 9b para producir los compuestos 10b deseados.

Esquema 11



Se hizo reaccionar el 5-bromoquinolin-8-carbonitrilo 11a con derivado de aminopirrolidina en condiciones de acoplamiento cruzado de Buckwald-Harting para dar 11b. Se convirtió el resto de nitrilo en amida carboxílica usando ácido sulfúrico concentrado caliente para proporcionar el compuesto 11c.

Esquema 12



En condiciones de acoplamiento cruzado de Buckwald-Harting, se hizo reaccionar el 5-bromoquinolin-8-carboxilato de metilo 12a con el producto intermedio de amina 8b, dio 12b. Se trató 12b con amoniaco en metanol para producir la amida carboxílica 12c, de la que entonces se eliminó el grupo protector para generar 12d.

Metodología analítica

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

Método A: Se usó una columna Discovery C^{18}, 5 µm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 µl/min, bucle de la muestra de 5 µl, fase móvil: (A) agua con el 0,1% de ácido fórmico, fase móvil, (B) metanol con el 0,1% de ácido fórmico; los tiempos de retención se facilitan en minutos. Detalles del método: (I) ejecuciones en una bomba

cuaternaria G1311A (Agilent) con detector de red de diodos UV/VIS G1315B (Agilent) y detector Finnigan LCQ Duo MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 15-95% de (B) en un gradiente lineal de 3,2 min (II) mantenido durante 1,4 min al 95% de (B) (III) reducción del 95-15% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 2,3 min al 15% de (B).

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

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

HPLC quiral analítica

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

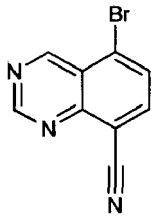
HPLC preparativa

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

Ejemplos

Los ejemplos de trabajo presentados a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones en modo alguno. Estos ejemplos de trabajo describen tanto la síntesis de los reactivos usados para preparar los compuestos de carboxamidas heterocíclicas útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como los mismos compuestos de quinolin-carboxamida y quinazolina heterocíclicas.

Preparación de los productos intermedios



Producto intermedio A: 5-bromoquinazolin-8-carbonitrilo

Etapa 1: 8-Metilquinazolin-4(3H)-ona

Se mezclaron ácido 2-amino-3-metilbenzoico (100 g, 0,66 mol), acetato de formamidina (206 g, 1,98 mol) y formamida (26 ml, 0,6600 mol) en un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con agitador mecánico. Se calentó la mezcla de reacción a 160ºC durante 16 h. Se monitorizó si se completó la reacción mediante CL/EM. Después de completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta que estuvo a TA y se diluyó con disolución de NaOH 2 N (300 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 15 min, se neutralizó la mezcla de reacción con disolución de HCl 1,5 N. Se retiró por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó a vacío para producir (90 g, rendimiento del 86%) el compuesto del título como un sólido blanquecino. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,21 (sa, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95-7,93 (dd, *J* = 8,8, 7,9 Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H),

7,39-7,35 (t, J= 15,2 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 2: 4-Cloro-8-metilquinazolina

Se llevó $POCl_3$ (300 ml) a un matraz de fondo redondo de 2 l bajo nitrógeno. A esto se le añadió 8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (45 g) en porciones. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción a 120ºC durante 12 h. Se monitorizó si se completó la reacción mediante CCF y CL/EM. Después de completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en DCM (500 ml) y se extinguió lentamente en una disolución enfriada con hielo de K_2CO_3 saturado con agitación constante. Entonces se separó la fase orgánica y se lavó con disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar (45 g, rendimiento del 90%) el compuesto del título como un sólido amarillo. Se llevó este a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,03 (s, 1H), 8,08-8,06 (dd, J = 8,9, 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,59-7,56 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H).

Etapa 3: 8-Metilquinazolina

A una disolución con agitación de 4-cloro-8-metilquinazolina (45 g, 0,252 mol) en DCM (700 ml) bajo N_2 se le añadió p-toluensulfonilhidrazida (65,9 g, 0,353 mol) en porciones. Se calentó la mezcla de reacción a 45ºC durante 12 h. Se monitorizó si se completó la reacción mediante CL/EM y CCF. Después de completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se evaporó el disolvente hasta sequedad y se redisolvió el residuo resultante en EtOH (500 ml) y se añadió disolución de NaOH 2 N (300 ml) y se sometió a reflujo durante 6h. Después de la confirmación mediante CL/EM, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se extrajo con MTBE (3 x 600 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se filtró el residuo resultante a través de cromatografía en columna usando gel de sílice neutralizado (60-120 de malla) y éter de pet./acetato de etilo como eluyente para producir (15 g, rendimiento del 27%) el compuesto del título como un sólido amarillo de bajo punto de fusión. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,54 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,97-7,94 (dd, J = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,65-7,62 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

Etapa 4: 5-Bromo-8-metilquinazolina

A una disolución de 8-metilquinazolina (10 g, 0,0694 mol) en H_2SO_4 conc. (100 ml), se le añadió sulfato de plata (34,64 g, 0,1111 mol) en porciones a 0ºC. A esto se le añadió bromo (4,4 ml, 0,0832 mol) en gotas. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se monitorizó la reacción mediante CL/EM a intervalos regulares. Al cabo de 16 h, CL/EM mostró el 42% de material de partida y el 51% de producto. Se extinguió la mezcla de reacción con hielo y se basificó con disolución de NH_4OH. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4 x 500 ml), se lavó con agua y disolución de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice neutralizado (60-120 de malla) y éter de pet./acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (rendimiento del 51%). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,60-9,58 (s, 1H), 9,40-9,38 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,77-7,75 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Etapa 5: 5-Bromo-8-(dibromometil)quinazolina

A una disolución con agitación de 5-bromo-8-metilquinazolina (46 g, 0,206 mol) en CCl_4 (800 ml) bajo N_2, se le añadió N-bromosuccinimida (80,4 g, 0,451 mol) seguido por AIBN (6,74 g, 0,041 mol) a TA. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 90ºC durante 12 h. Después de completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se retiró por filtración y se lavó con CCl_4. Se concentró el filtrado hasta sequedad para producir (61 g) el compuesto del título como un líquido amarillo. Se llevó el producto en bruto tal cual a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, J = 8,0 4Hz, 1H), 8,22-8,20 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Etapa 6: 5-Bromoquinazolin-8-carbaldehído

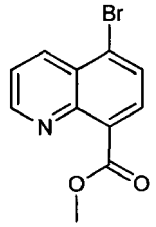
A una disolución con agitación de 5-bromo-8-(dibromometil)quinazolina (61 g, mezcla en bruto) en acetona (500 ml) y agua (100 ml), se le añadió nitrato de plata (61 g) en porciones a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 6 h. Se confirmó si se completó la reacción mediante CCF. Se retiró mediante filtración la mezcla de reacción y se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución de $NaHCO_3$ al 10%, agua y disolución de salmuera. Se secó el disolvente sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto con HPLC (56%) (25 g, 65%) se sometió a condiciones de HPLC preparativa: COLUMNA: Xterra, C18 (19 X 300 mm), 10 micrómetros, fase móvil: TFA al 0,1%; B: MeOH para aislar el compuesto. Se basificó el sólido resultante con NH_4OH y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua. Se secó el disolvente sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para producir (6,2 g) el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11,14 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,30-8,27 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H).

Etapa 7: Oxima de 5-bromo-quinazolin-8-carbaldehído

A una disolución en suspensión de 5-bromo-quinazolin-8-carbaldehído (2400,00 mg; 10,12 mmol; 1,00 eq.) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (773,90 mg; 11,14 mmol; 1,10 eq.), seguido por trietilamina (1,57 ml; 11,14 mmol; 1,10 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 100ºC durante 1 h, CL/EM mostró EM 270/272 (M+18). Se enfrió la reacción, se filtró y se lavó con éter para recoger 3.000 mg de la oxima de 5-bromo-quinazolin-8-carbaldehído producto, rendimiento del 117% (^{1}H-RMN mostró 1 eq. de sal de HCl de trietilamina contenido).

Etapa 8: *5-Bromoquinazolin-8-carbonitrilo*

A una disolución de oxima de 5-bromo-quinazolin-8-carbaldehído (3.000,00 mg; 11,90 mmol; 1,00 eq.) en DMF (15 ml) se le añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrifosfinano (10,42 ml; 17,85 mmol; 1,50 eq.) al 50% en DMF. Se agitó la mezcla resultante a 100ºC durante 45 min, CL/EM mostró el pico principal (EM: 252/254, 234/236) y menor (EM: 208/209). Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para producir un sólido pegajoso, que se lavó con éter para recoger el producto del título (1665 mg, rendimiento del 59,6%). CL-EM (232/234 y 250/252)



Producto intermedio B: 5-bromoquinolin-8-carboxilato de metilo

Etapa 1: 5-Bromo-8-metilquinolina

A una disolución de 8-metil-quinolina (30 g, 0,209 mol) en H_2SO_4 conc. (300 ml) se le añadió sulfato de plata (97,98 g, 0,314 mol) en lotes a 0ºC y seguido por bromo (10,74 ml, 0,209 mol) gota a gota durante 10 min. Después de la adición de bromo, se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 h y se confirmó si se completó la reacción mediante CCF. Después de completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con hielo y se basificó con disolución de NH_4OH y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (43 g, rendimiento del 92,4%) como un líquido de color marrón oscuro. Se llevó el producto en bruto tal cual a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,97-8,96 (dd, J=4,16, 5,8 Hz, 1H), 8,45-8,42 (dd, J=8,56, 10,2 Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, J=7,68 Hz, 1H), 7,67-7,64 (dd, J~8,52, 12,64 Hz, 1H), 7,53-7,51 (dd, J=7,64, 8,52 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Etapa 2: 5-Bromo-8-(dibromometil)quinolina

A una disolución de 5-bromo-8-metilquinolina (86 g, 0,387 mol) en CCl_4 (700 ml) se le añadió N-bromosuccinamida (144 g, 0,813 mol), seguido por peróxido de benzoílo (8,6 g) a TA y se calentó la mezcla de reacción a 90ºC durante 12 h. Se confirmó si se completó la reacción mediante CCF. Después de completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se concentró para proporcionar (140 g, rendimiento del 95%) como un sólido de color naranja pálido. Se llevó el producto en bruto tal cual a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,1-9,08 (dd, J=4,16, 5,8 Hz, 1H), 8,59-8,57 (dd, J=8,56, 10,2 Hz, 1H), 8,25-8,23 (d, J=8,04 Hz, 1H), 8,16-8,11 (t, J=19,08Hz, 2H), 7,82-7,79 (dd, J=8,6, 12,8Hz, 1H).

Etapa 3: 5-Bromoquinolin-8-carbaldehído

A una disolución de 5-bromo-8-(dibromometil)quinolina (75 g, 0,197 mol) en acetona (400 ml), agua (100 ml) se le añadió nitrato de plata (75 g) a 0ºC en lotes durante 10 min y se agitó esta mezcla de reacción a TA durante 6 h. Se confirmó si se completó la reacción mediante CCF. Después de completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se extrajo el filtrado con MTBE (1.000 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución de $NaHCO_3$ al 10% agua, salmuera y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (15 g, rendimiento del 32%). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,272-11,27 (s, 1H), 9,17-9,15 (dd, J = 4,2, 5,8 Hz, 1H), 8,64-8,62 (dd, J = 8,6, 10,3 Hz, 1H), 8,17-8,15 (d, J=7,84, 1H), 8,09-8,07 (d, J=7,88Hz, 1H), 7,85-7,82 (dd, J= 8,64, 12,84Hz, 1H).

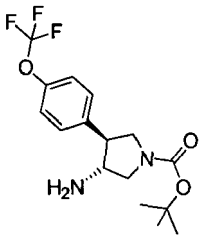
Etapa 4: ácido 5-bromoquinolin-8-carboxílico

A una disolución de 5-bromoquinolin-8-carbaldehído (10 g, 0,039 mol) en THF (300 ml) se le añadió NaOH acuoso (30 g) y seguido por nitrato de plata (10,79 g, 0,0635 mol) por lotes a TA durante 10 min y se agitó esta mezcla de reacción a TA durante 30 min. Se confirmó si se completó la reacción mediante CCF. Después de completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción. Se lavó el sólido negro con THF, MeOH y DMF (50 ml de cada uno). (Nota: ¡¡El producto no era soluble en ninguno de esos disolventes!! Se desecharon el filtrado y los lavados). Se secó el sólido negro para proporcionar el compuesto del título (en bruto-30 g). Se llevó el producto en bruto tal cual a la siguiente etapa. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,92-8,91 (dd, J=4,12, 5,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46-8,44 (dd, J=8,56, 10,2 Hz, 1H), 7,83-7,81 (dd, J=7,6, Hz, 1H), 7,63-7,6 (dd, J=8,52, 12,68 Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, J=7,6 Hz, 1H).

Etapa 5: 5-Bromoquinolin-8-carboxilato de metilo

A una disolución de ácido 5-bromoquinolin-8-carboxílico (30 g, 0,119 mol, en bruto) en DMF (400 ml) se le añadió carbonato de potasio (41,12 g, 0,297 mol) y MeI (22,3 ml, 0,357 mol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 12 h y se confirmó si se completó la reacción mediante CCF. Después de completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se evaporó. Se basificó la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color marrón (4,6 g). CL/EM: Masa hallada (M+, 268). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,04-9,02 (dd, J=3,92, 5,68, Hz, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,05-8,03 (d, J=7,72 Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, J=7,76 Hz, 1H), 7,78-7,75 (dd, J=8,6, 12,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H)

Síntesis representativa del producto intermedio C (esquema 4)



3-Amino-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*, racémico)

Etapa 1: 1-(3-Trifuorometoxi-fenil)-2-nitro-etanol

Se enfrió hasta -10ºC una disolución de 3-fluorometoxibenzaldehído (21,37 ml; 201,43 mmol; 1,00 eq.) y nitrometano (13,06 ml; 241,71 mmol; 1,20 eq.) en MeOH (40 ml). Se añadió una disolución de NaOH (8,46 g; 211,50 mmol; 1,05 eq.) en H_2O (20 ml) a lo largo de 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de -5ºC. Se agitó la mezcla de reacción a -5ºC durante 15 min, tiempo durante el cual la disolución de reacción solidificó como un sólido blanco. Se calentó la mezcla de reacción hasta 0ºC y se diluyó con H_2O (150 ml). Tras la disolución de todos los sólidos, se añadió HCl (4 M, 100 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (300 ml x 2). Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron para proporcionar 34,8 g del 1-(3-trifuorometoxi-fenil)-2-nitro-etanol deseado, rendimiento del 93%.

Etapa 2: 1-Trifluorometoxi-3-((E)-2-nitro-vinil)-benceno

Se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,30 g; 18,80 mmol) a una disolución de 1-(3-fluorometoxifenil)-2-nitroetanol (34,80 g; 187,95 mmol) en anhídrido acético (35,53 ml; 375,90 mmol) a 0ºC y se agitó a TA durante 72 h. Se extinguió la mezcla de reacción vertiendo en una disolución sat.de $NaHCO_3$ con agitación vigorosa (400 ml). Se extrajo el producto intermedio deseado con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar 26,0 g del 1-trifluorometoxi-3-((E)-2-nitro-vinil)-benceno deseado, rendimiento del 83%.

Etapa 3: trans-1-Bencil-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-nitro-pirrolidina

Se añadió N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina a una disolución de 1-trifluorometoxi-3-((E)-2-nitro-vinil)-benceno (6,00 g; 35,90 mmol) en DCM (50 ml). Se enfrió hasta 0ºC la disolución de reacción, se añadió gota a gota TFA (0,30 ml; 3,95 mmol), y se agitó durante la noche a TA. Se lavó la disolución de reacción con H_2O y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante Biotage (columna de 340 g) eluyendo con EtOAc al 5% en hexano para proporcionar 5,5 g del producto deseado, rendimiento del 51%.

Etapa 4: (trans-1-Bencil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirrolidin-3-ilamina

Se disolvió *trans*-1-bencil-3-(3-trifluorometoxifenil)-4-nitropirrolidina (5,50 g; 18,31 mmol) en MeOH (300 ml). Se añadió NH_3 (30 ml, 2,0 M en MeOH), y se hizo pasar la disolución a través de H cube (flujo de 1,5 min/min, lleno de H_2, a 50ºC). Se concentró la disolución de reacción para proporcionar 4,6 g de (*trans*-1-bencil-4-(3-trifluroromet oxi-fenil)-pirrolidin-3-ilamina, rendimiento del 92%.

Etapa 5: [trans-1-Bencil-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

Se añadió 1-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}oxi)pirrolidin-2,5-diona (4,5 g; 17,37 mmol) a una disolución de *trans*-1-bencil-4-(3-trifluorometoxifenil)pirrolidinil-3-amina (4,5 g; 16,87 mmol) y DIEA (4,5 ml; 25,30 mmol) en DCM (50 ml) a 0ºC. Entonces se calentó hasta TA la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h a TA. Se lavó la disolución de reacción con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc a del 30 al 60% en hexano para proporcionar 6,0 g del compuesto del título, rendimiento del 99%.

Etapa 6: [trans-4-(3-Trifluorometoxi-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

Se añadió AcOH (2 ml) a una disolución de [*trans*-bencil-4-(3-trifluorometoxifenil)pirrolidin-3-il]-carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (2,50 g; 6,03 mmol) en EtOH (150 ml). Entonces se añadió Pd/C (1,25 g, húmedo, Pd al 10%), y se puso la mezcla de reacción sobre un agitador Parr (60 Psi), y se hizo reaccionar durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título (1,96 g, rendimiento cuantitativo).

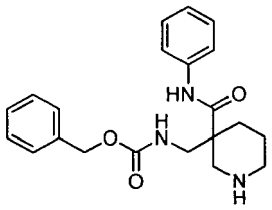
Etapa 7: trans-3-(3-Trifluorometoxifenil)-4-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}amino)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,27 g; 5,82 mmol) a una disolución de [*trans*-4-(3-fluorometoxifenil)pirrolidin-3-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,80 g; 5,55 mmol) y DIEA (2,2 ml; 12,26 mmol) en DCM (100 ml) y se agitó durante la noche a TA. Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el producto en bruto mediante Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc a del 20 al 60% en hexanos para proporcionar 2,0 g del compuesto del título, rendimiento del 85%.

Etapa 8: 3-Amino-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (*trans*, racémico)

Se disolvieron *trans*-3-(3-trifluorometoxifenil)-4-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}amino)-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g; 5,76 mmol) y fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (20,00 ml; 1,00 M; 20,00 mmol) en MeOH, y se agitó durante la noche a TA. Se purificó el producto en bruto mediante Biotage eluyendo con un gradiente de MeOH a del 5 al 10% en DCM para proporcionar el compuesto del título (1,61 g, rendimiento del 79%). CL-EM (M+H = 346, obs. = 347). ^{1}H-RMN (*DMSO-d$_6$*) δ 1,39 (s, 9H), 1,55 (s, 1H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,55-3,57 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,70-3,72 (m, 1H), 7,05-7,06 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,35-7,36 (m, 1H)

Síntesis representativa del producto intermedio D (esquema 6)



<u>((3-(Fenilcarbamoil)piperidin-3-il)metil)carbamato de bencilo (racémico)</u>

Etapa 1: Ácido 3-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-carbonil)piperidin-3-carboxílico

A clorhidrato del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-piperidin-3-carboxílico (2.000,00 mg; 6,08 mmol; 1,00 eq.) en DME (60 ml) se le añadió DIEA (3,82 ml; 21,29 mmol; 3,50 eq.). Después de agitar durante 15 min, se añadió éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido 3-trimetilsilanil-propiónico (1628,18 mg; 6,69 mmol; 1,10 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añadieron otros 50 ml de DME a la disolución de reacción, luego se lavó con ácido cítrico al 1%, salmuera, se secó y se concentró para producir el residuo que mostró EM limpio como el compuesto del título (2462 mg, rendimiento del 85%), que se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa.

Etapa 2: 3-((((Benciloxi)carbonil)amino)metil)-3-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

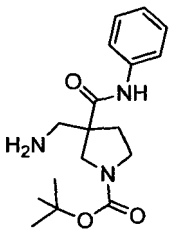
A una disolución de ácido 3-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperidin-3-carboxílico

(2462,00 mg; 5,64 mmol; 1,00 eq.) en DCE (4,0 ml) se le añadió cloruro bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico (1435,59 mg; 5,64 mmol; 1,00 eq.). Después de agitar durante 15 min a TA, se añadieron DIEA (1,52 ml; 8,46 mmol; 1,50 eq.) y fenilamina (525,18 mg; 5,64 mmol; 1,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se le añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se sometió el residuo a una columna de SNAP (100 g) para su purificación, se eluyó con EtOAc a del 20-50% en hexano para producir el compuesto del título (2600 mg, rendimiento del 90,1%)

Etapa 3: ((3-(Fenilcarbamoil)piperidin-3-il)metil)carbamato de bencilo

Se agitó la mezcla de reacción de 3-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)-3-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (1200,00 mg; 2,35 mmol; 1,00 eq.) y TBAF (10,00 ml; 9,38 mmol; 4,00 eq.) en THF a TA durante la noche. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 69,6%)

Síntesis representativa del producto intermedio E (esquema 5)



3-Aminometil-3-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (racémico)

Etapa 1: Éster 1-terc-butílico del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

Se suspendió una mezcla de reacción de clorhidrato del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-pirrolidin-3-carboxílico (2.000,00 mg; 6,35 mmol; 1,00 eq.) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,77 ml; 8,26 mmol; 1,30 eq.) en t-BuOH (25,00 ml) y luego se trató con NaOH 2 N acuoso (3,97 ml; 7,94 mmol; 1,25 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 75ºC (se observó una efervescencia inmediata) durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se secó para proporcionar éster 1-*terc*-butílico del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2200 mg, 89,4%).

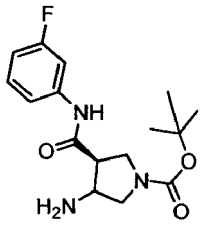
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-3-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carboxílico

A una disolución del éster 1-*terc*-butílico del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2200,00 mg; 5,81 mmol; 1,00 eq.) en DCE (40,0 ml), se le añadió cloruro bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico (1627,95 mg; 6,40 mmol; 1,10 eq.). Después de agitar durante 15 min. Se añadieron DIEA (1,25 ml; 6,98 mmol; 1,20 eq.) y fenilamina (595,55 mg; 6,40 mmol; 1,10 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añadió DCM (100 ml). Se lavó la disolución con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se sometió a Biotage para su purificación (EtOAc a del 20-50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1800 mg, 68,3%).

Etapa 3: 3-Aminometil-3-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Al éster *terc*-butílico del ácido 3-(benciloxicarbonilamino-metil)-3-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carboxílico (1200,00 mg; 2,65 mmol; 1,00 eq.) en 30 ml de metanol se le añadió formiato de amonio (1668,40 mg; 26,46 mmol; 10,00 eq.) y 1,2 g de Pd al 10%/C (húmedo). Se agitó la mezcla a 65ºC durante 1 h y entonces se filtró. Se concentró el filtrado para dar el producto en bruto, que se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ al 5%, salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (820 mg, 97%).

Síntesis representativa del producto intermedio F (esquema 3)



3-Amino-4-((3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (racémico)

Etapa 1: Éster 3-etílico y éster 1-terc-butílico del ácido 4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

Se agitó una mezcla de reacción del éster 3-etílico y éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (4443,00 mg; 11,04 mmol; 1,00 eq.), $LiOH.H_2O$ (1389,45 mg; 33,11 mmol; 3,00 eq.) en agua (16,50 ml) y MeOH (16,50 ml) a 45ºC durante la noche. Después de la eliminación parcial de los disolventes, se extrajo la mezcla con DCM, se lavó con ácido cítrico al 5%, luego salmuera, se secó y se concentró para producir un aceite de color amarillo claro como el compuesto del título (3200 mg, 77,4%).

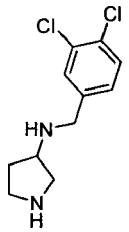
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-carboxílico

A una disolución del éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (3200,00 mg; 8,54 mmol; 1,00 eq.) en DCE (40,0 ml), se le añadió cloruro bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico (2392,68 mg; 9,40 mmol; 1,10 eq.). Después de agitar durante 15 min, se añadieron DIEA (1,69 ml; 9,40 mmol; 1,10 eq.) y 3-fluoro-fenilamina (1044,40 mg; 9,40 mmol; 1,10 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 45ºC. Se diluyó la disolución de reacción con EtOAc, se lavó, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se sometió a una columna de SNAP (100 g) para su purificación (eluido con EtOAc a del 20-50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1700 mg, 42,5%).

Etapa 3: 3-Amino-4-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Al éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-fluoro-fenilcarbamoil)-4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-carboxílico (1700,00 mg; 3,64 mmol; 1,00 eq.) se le añadió TBAF (2851,67 mg; 10,91 mmol; 3,00 eq.) (1,0 M en THF, 11 ml). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se lavó con salmuera, luego $NaHCO_3$ al 5%, salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, al que se le añadió éter (5 ml). Se filtró el sólido blanco precipitado para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 60,4%).

Síntesis representativa del producto intermedio G (esquema 7)



N-(3,4-Diclorobencil)pirrolidin-3-amina (racémico)

Etapa 1: 3-((3,4-Diclorobencil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

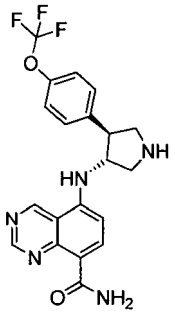
Se agitó una disolución de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g; 8,05 mmol; 1,00 eq.) y 3,4-diclorobenzaldehído (1339,00 mg; 7,65 mmol; 0,95 eq.) en metanol (10,00 ml) y ácido acético (1,00 ml) durante 30 minutos a la temperatura ambiental, luego se añadió cianoborohidruro de sodio (9,66 ml; 9,66 mmol; 1,20 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas adicionales a la temperatura ambiental, tiempo en el que se extinguió la reacción vertiendo en amoniaco acuoso (30 ml). Se retiró por filtración el precipitado inorgánico resultante, y se lavó con diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa restante con diclorometano (50 ml x 3). Se lavaron con salmuera (50 ml) los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite resultante en cromatografía ultrarrápida usando una columna de silicio con gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto intermedio deseado,

3-((3,4-diclorobencil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,47 g; 7,16 mmol; 88,9%), como un aceite viscoso transparente. CL-EM (M+H = 346, obs. = 288 (M-57))

Etapa 2: N-(3,4-Diclorobencil)pirrolidin-3-amina

A una disolución de 3-((3,4-diclorobencil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg; 0,29 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (3 ml) se le añade ácido trifluoroacético (0,04 ml; 0,58 mmol; 2,00 eq.). El matraz de reacción está equipado con una entrada de argón y se agita hasta que se considera que se completa tal como se determina mediante CCF (metanol al 10% en diclorometano). Tras completarse, se concentra la disolución a vacío hasta obtener un residuo seco, luego se lleva a diclorometano y se concentra (x 3) para dar el producto intermedio G deseado como la sal de TFA con rendimiento cuantitativo. CL-EM (M+H = 246, obs. = 246).

Compuestos de ejemplo según la fórmula (I)



Ejemplo 1 5-((4-(4-(Trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico)

Etapa 1: 3-((8-Ciano-quinazolin-5-il)amino)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (trans_racémico)

Se agitó una mezcla de reacción del producto intermedio A (100,00 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.), 3-amino-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico) (155,38 mg; 0,45 mmol; 1,05 eq.) y DIEA (0,15 ml; 0,85 mmol; 2,00 eq.) en NMP (2 ml) a 120ºC durante la noche. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC pre. para dar el compuesto del título (120 mg, 56,8%).

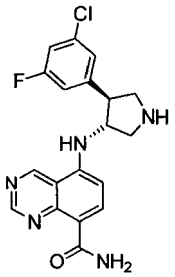
Etapa 2: 3-((8-Carbamoilquinazolin-5-il)amino)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (trans_racémico)

Se agitó 3-(8-ciano-quinazolin-5-ilamino)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.) con NaOH 2,0 M acuoso (1 ml; 2,00 mmol; 10,00 eq.) y H_2O_2 al 35% acuoso (0,19 ml; 2,00 mmol; 10,00 eq.) en DMSO (8 ml) a 40ºC durante la noche. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC pre. para producir el compuesto del título (58 mg, 56,0%).

Etapa 3: 5-((4-(4-(Trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans_racémico)

A 58,0 mg de 3-((8-carbamoilquinazolin-5-il)amino)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico) se le añadió 1 ml de metanol y 1 ml de HCl 4,0 M en dioxano. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 3 h. Se eliminaron los disolventes para dar el producto en bruto, que se trató con acetonitrilo para producir el ejemplo 1 (42 mg) como la sal de HCl. CL-EM (M+H = 418, obs. = 418). ^{1}H-RMN: (DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,32 (1s, 1H), 8,49-8,51 (d, 2H), 8,05-8,07 (d, 1H), 7,67-7,70 (d, 2H), 7,38-7,40 (d, 2H), 6,72-6,7 (d, 1H), 4,65 (t, 1H), 3,77-3,81 (m, 3H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,20 (s, 1H).

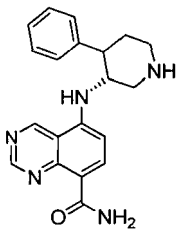
CI_{50} para P70S6K: 23 nM



Ejemplo 2 5-((4-(3-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-4-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico). CL-EM (M+H = 386, obs. = 386/388).

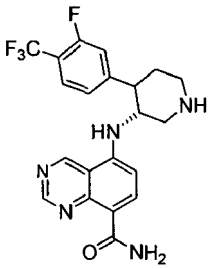
CI_{50} para P70S6K: 160 nM



Ejemplo 3 5-((4-Fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico). CL-EM. (M+H = 348, obs. = 348).

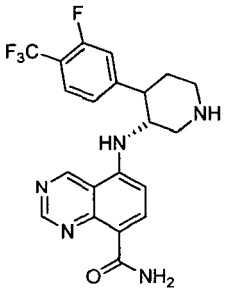
CI_{50} para P70S6K: 4,1 nM



Ejemplo 4 5-((4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil))fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico). CL/EM. (M+H = 434, obs. = 434). ^{1}H-RMN: (DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,24-9,26 (d, 2H), 8,50-8,52 (d, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,47-7,49 (d, 1H), 7,29-7,30 (d, 1H), 6,88-6,90 (d, 1H), 4,50-4,55 (d, 1H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,12-3,14 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 1H).

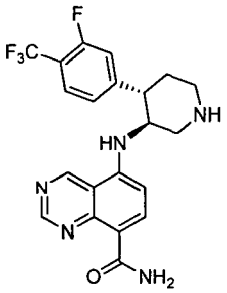
CI_{50} para P70S6K: 5,9 nM



Ejemplo 5 5-(((3R)-4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral, un enantiómero del ejemplo 4 con configuración absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante cromatografía quiral a partir del ejemplo 4. CL-EM (M+H = 434, obs. = 434).

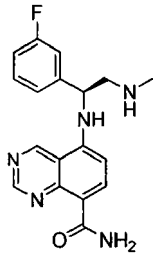
CI_{50} para P70S6K: 9,9 nM



Ejemplo 6 5-(((3S,4S)-4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral, segundo enantiómero del ejemplo 4 con configuración absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante cromatografía quiral a partir del ejemplo 4. CL-EM (M+H = 434, obs. = 434).

CI_{50} para P70S6K: 54 nM



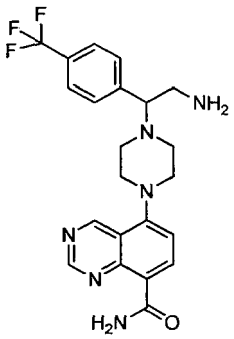
Ejemplo 7 (S)-5-(1-(3-Fluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral)

Se agitó una mezcla de reacción de A (100,00 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.), N-[(S)-2-amino-2-(3-fluorofenil)-etil]-4-nitrobencenosulfonamida (152,24 mg; 0,45 mmol; 1,05 eq.) y DIEA (0,15 ml; 0,85 mmol; 2,00 eq.) en NMP (1 ml) a 120ºC durante la noche. Se enfrió la disolución de reacción y luego se vertió en agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se sometió a una columna de SNAP (25 g, eluido con EtOAc a del 20-80% en hexano) para proporcionar N-[(S)-2-(8-ciano-quinazolin-5-ilamino)-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitrobencenosulfonamida (120 mg).

A una disolución con agitación de N-[(S)-2-(8-ciano-quinazolin-5-ilamino)-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitrobencenosulfonamida (120,00 mg; 0,24 mmol; 1,00 eq.) en DMSO (8 ml) se le añadió NaOH 2,0 M acuoso (0,59 ml; 1,18 mmol; 5,00 eq.) y peróxido de hidrógeno al 35% acuoso (0,14 ml; 1,42 mmol; 6,00 eq.) y se continuó agitando a 40ºC durante la noche. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. para producir el producto deseado, al que se añadió luego acetonitrilo (2 ml), tiofenol (0,1 ml), $CsCO_3$ (200 mg), y se agitó a 40ºC durante la

noche. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. para proporcionar el producto del título. CL-EM (M+H = 434, obs. = 434).

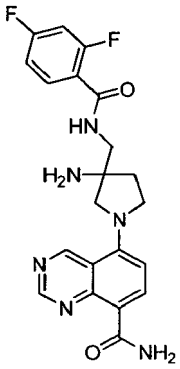
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 8 5-(4-(2-Amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7 mediante acoplamiento con 4-nitro-N-(2-(piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)bencenosulfonamida, seguido por hidrólisis y desprotección. CL-EM. (M+H = 445, obs. = 445).

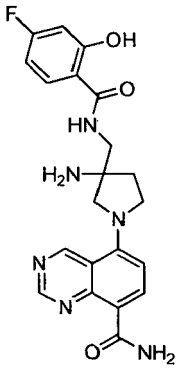
CI_{50} para P70S6K: 210 nM



Ejemplo 9 5-3-Amino-3-((2,4-difluorobenzamido)metil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con N-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-2,4-difluorobenzamida, seguido por hidrólisis de nitrilo. CL-EM (M+H = 427, obs. = 427).

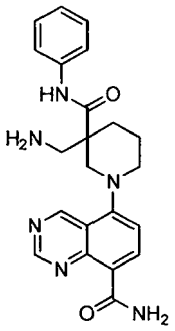
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 10 5-(3-Amino-3-((4-fluoro-2-hidroxibenzamido)metil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se aisló el compuesto del título como un producto secundario de la síntesis del ejemplo 9. CL-EM (M+H = 425, obs. = 425).

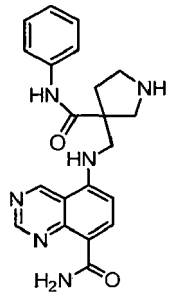
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 11 5-(3-(Aminometil)-3-(fenilcarbamoil)piperidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con ((3-(fenilcarbamoil)piperidin-3-il)metil)carbamato de bencilo, seguido por hidrólisis y desprotección. CL-EM (M+H = 404, obs. = 405).

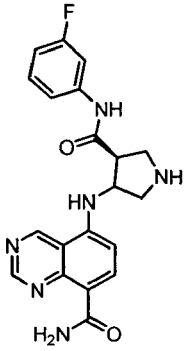
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 12 5-(((3-(Fenilcarbamoil)pirrolidin-3-il)metil)amino)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-(aminometil)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (racémico). CL-EM (M+H = 390, obs. = 391).

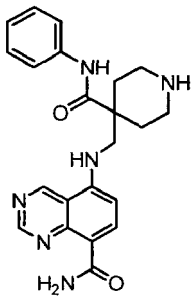
CI_{50} para P70S6K: 650 nM



Ejemplo 13 5-((-4-((3-Fluorofenil)carbamoil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-4-((3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico). CL-EM (M+H = 395, obs. = 395).

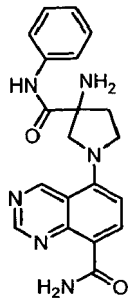
CI_{50} para P70S6K: 290 nM



Ejemplo 14 5-(((4-(Fenilcarbamoil)piperidin-4-il)metil)amino)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 4-(aminometil)-4-(fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (racémico). CL-EM (M+H = 404, obs. = 405).

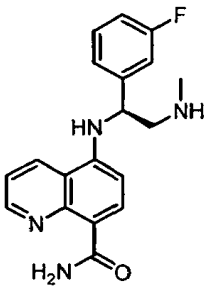
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 15 5-(3-Amino-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con (3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (racémico). CL-EM (M+H = 377, obs. = 377).

CI_{50} para P70S6K: 2300 nM



Quiral

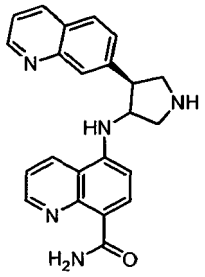
Ejemplo 16 (S)-5-((1-(3-Fluorofenil)-2-(metilamino)etil)amino)quinolin-8-carboxamida (quiral)

Se agitaron una mezcla de reacción de éster metílico del ácido 5-bromo-quinolin-8-carboxílico (600,00 mg;

2,25 mmol; 1,00 eq.), N-[(S)-2-amino-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-nitrobencenosulfonamida (876,48 mg; 2,48 mmol; 1,10 eq.), fosfato de potasio tribásico (957,26 mg; 4,51 mmol; 2,00 eq.), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (214,99 mg; 0,45 mmol; 0,20 eq.), acetato de paladio (+2) (50,62 mg; 0,23 mmol; 0,10 eq.) y tolueno (5 ml) en tubo para microondas a 100ºC durante la noche. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. (condiciones básicas) para proporcionar el éster metílico del ácido (S)-5-{1-(3-fluoro-fenil)-2-[metil-(4-nitro-bencenosulfonil)-amino]-etilamino}-quinolin-8-carboxílico (250 mg). CL-EM (M+H = 339, obs. = 339).

Al éster metílico anterior (250,00 mg; 0,46 mmol; 1,00 eq.) se le añadió amoniaco 7,0 M en MeOH (15,00 ml), se agitó a 50ºC durante 5 días. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC prep. para producir (S)-5-{1-(3-fluorofenil)-2-[metil-(4-nitro-bencenosulfonil)-amino]-etilamino}-quinolin-8-carboxamida, que se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se le añadió bencenotiol (204,58 mg; 1,86 mmol; 4,00 eq.) y Cs_2CO_3 (605,00 mg; 1,86 mmol; 4,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Después del tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC prep. para proporcionar el ejemplo 16 (30 mg, 19%). CL-EM (M+H = 339, obs. = 339).

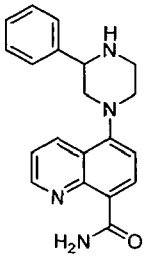
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 17 5-((-4-(Quinolin-7-il)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (*trans*_racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16 usando 5-bromoquinazolin-8-carboxilato de metilo acoplado con 3-amino-4-(quinolin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico), conversión del éster metílico en la amida con NH_3 en MeOH, seguido por desprotección de N-Boc para proporcionar el ejemplo 17. CL-EM (M+H = 384, obs. = 384).

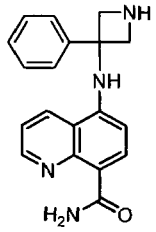
CI_{50} para P70S6K: 190 nM



Ejemplo 18 5-(3-Fenilpiperazin-1-il)quinolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16 usando 5-bromoquinazolin-8-carboxilato de metilo acoplado con 2-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, conversión del éster metílico en la amida con NH_3 en MeOH, seguido por desprotección de N-Boc para proporcionar el ejemplo 18. CL-EM. (M+H = 333, obs. = 333).

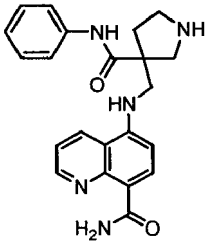
CI_{50} para P70S6K: 670 nM



Ejemplo 19 5-((3-Fenilazetidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16 usando 5-bromoquinazolin-8-carboxilato de metilo acoplado con 3-amino-3-fenilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (racémico), conversión del éster metílico en la amida con NH_3 en MeOH, seguido por desprotección de N-Boc para proporcionar el ejemplo 19. CL-EM (M+H = 319, obs. = 319).

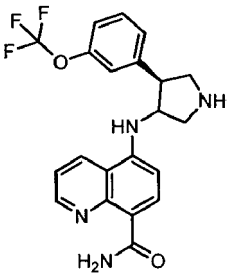
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 20 5-(((3-(Fenilcarbamoil)pirrolidin-3-il)metil)amino)quinolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16 usando 5-bromoquinazolin-8-carboxilato de metilo acoplado con 3-(aminometil)-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (racémico), conversión del éster metílico en la amida con NH_3 en MeOH, seguido por desprotección de N-Boc para proporcionar el ejemplo 20. CL-EM (M+H = 390, obs. = 390).

CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



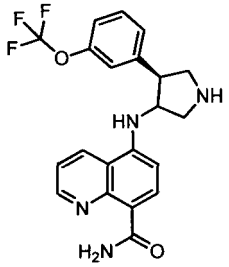
Ejemplo 21 5-((-4-(3-(Trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (racémico_*trans*)

Se desgasifica una mezcla de reacción de 5-bromo-quinolin-8-carbonitrilo (200,00 mg; 0,86 mmol; 1,00 eq.), éster *terc*-butílico del ácido (3-amino-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico (0,41 ml; 1,03 mmol; 1,20 eq.) (*trans*_racémico), sodio; propan-2-olato de 2-metilo (181,43 mg; 1,89 mmol; 2,20 eq.) y diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (122,73 mg; 0,26 mmol; 0,30 eq.) en tolueno (5 ml) en un tubo para microondas, seguido por la adición de $Pd_2(dba)_3$ (74,02 mg; 0,13 mmol; 0,15 eq.). Se agitó la mezcla resultante durante 10 min a TA, se puso en el microondas a 100ºC durante 20 min. Se concentró la mezcla de reacción y se redisolvió en DMSO, se purificó mediante HPLC prep. (condiciones básicas, acetonitrilo al 70-75% en agua) para dar el éster *terc*-butílico del ácido 3-(8-ciano-quinolin-5-ilamino)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico (*trans*_racémico) (150 mg, 35%).

Se calentó una mezcla de reacción del éster *terc*-butílico del ácido 3-(8-ciano-quinolin-5-ilamino)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico (*trans*_racémico) (136,00 mg; 0,27 mmol; 1,00 eq.) en ácido sulfúrico concentrado (2,00 ml; 37,52 mmol; 137,53 eq.) a 100ºC durante 1 h. Se enfrió la disolución de reacción y se vertió en hielo

picado. Se añadió hidróxido de sodio sólido para ajustar a pH = 9. Se purificó mediante HPLC prep. el aceite separado para proporcionar el ejemplo 21 (15 mg). CL/EM(M+H =417, obs. = 417).

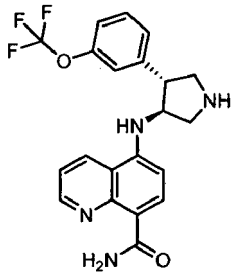
CI_{50} para P70S6K: 22 nM



Ejemplo 22 5-(((4S)-4-(3-(Trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (quiral, 1er enantiómero del ejemplo 21 con configuración absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante cromatografía quiral a partir del ejemplo 21 racémico. CL-EM (M+H = 417, obs. = 417).

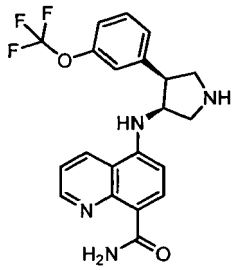
CI_{50} para P70S6K: 31 nM



Ejemplo 23 5-(((3S,4R)-4-(3-(Trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (quiral, 2º enantiómero del ejemplo 21 con configuración absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante cromatografía quiral a partir del ejemplo 21 racémico**.** CL-EM (M+H = 417, obs. = 417). ^{1}H-RMN: (DMSO) δ 9,92 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,20-8,23 (d, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,80-6,82 (d, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,65 (t, 1H), 3,30 (t, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H).

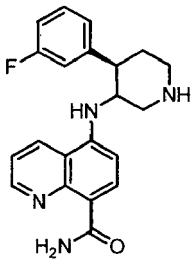
CI_{50} para P70S6K: 690 nM



Ejemplo 24 5-((-4-(3-(Trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (racémico_*cis*)

Se aisló el compuesto del título como un producto secundario de la síntesis del ejemplo 21. CL-EM. (M+H = 417, obs. = 417).

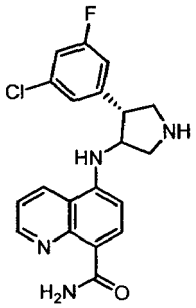
CI_{50} para P70S6K: 23 nM



Ejemplo 25 5-((4-(3-Fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (racémico_*trans*)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16 usando 5-bromoquinazolin-8-carboxilato de metilo acoplado con 3-amino-4-(3-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico), conversión del éster metílico en la amida con NH_3 en MeOH, seguido por desprotección de N-Boc para proporcionar el ejemplo 25. CL-EM (M+H = 365, obs. = 365).

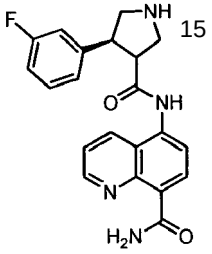
CI_{50} para P70S6K: 520 nM



Ejemplo 26 5-(((4R)-4-(3-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (racémico_*trans*)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16 usando 5-bromoquinazolin-8-carboxilato de metilo acoplado con 3-amino-4-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*trans*_racémico), conversión del éster metílico en la amida con NH_3 en MeOH, seguido por desprotección de N-Boc para proporcionar el ejemplo 26. CL-EM. (M+H = 385, obs. = 384/386).

CI_{50} para P70S6K: 350 nM



Quiral

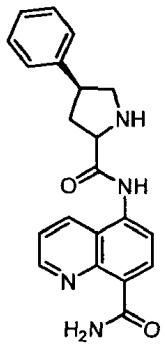
Ejemplo 27 5-((4S)-4-(3-Fluorofenil)pirrolidin-3-carboxamido)quinolin-8-carboxamida (quiral, de manera absoluta)

Se agitó una mezcla de reacción de 5-amino-quinolin-8-carbonitrilo (1.000,00 mg; 4,29 mmol; 1,00 eq.) en ácido sulfúrico (5,00 ml; 93,80 mmol; 21,86 eq.) a 100ºC durante 1 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en hielo y se neutralizó con hidróxido de sodio 2 N hasta pH = 9. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó para proporcionar 5-aminoquinolin-8-carboxamida (800 mg, rendimiento del 74,3%).

A una disolución de (3R,4S)-4-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1,3-dicarboxilato de *terc*-butilo (125,00 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.) en DCE (4,0 ml) se le añadió cloruro bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico (102,87 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.). Después de agitar durante 15 min a TA, se añadieron DIEA (0,15 ml; 0,81 mmol; 2,00 eq.) y 5-aminoquinolin-8-carboxamida (75,65 mg; 0,40 mmol; 1,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 60ºC. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. para producir (4S)-3-((8-carbamoilquinolin-5-

il)carbamoil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, al que se le añadió 1 ml de HCl 4,0 M y 1 ml de metanol, se agitó a TA durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción, se neutralizó hasta pH 7 y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el ejemplo 27. (M+H = 479, obs. = 479).

CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM

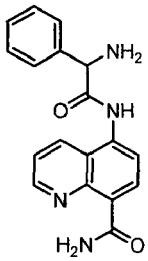


Quiral

Ejemplo 28 5-((4S)-4-Fenilpirrolidin-2-carboxamido)quinolin-8-carboxamida (quiral, de manera absoluta)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 5-aminoquinolin-8-carboxamida acoplada con ácido (4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico, seguido por la eliminación del grupo protector para proporcionar el ejemplo **28.** CL-EM. (M+H = 361, obs. = 361).

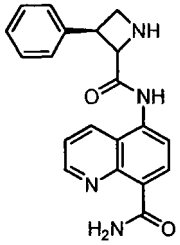
CI_{50} para P70S6K: 578 nM



Ejemplo 29 5-(2-Amino-2-fenilacetamido)quinolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 5-aminoquinolin-8-carboxamida acoplada con ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético, seguido por la eliminación del grupo protector para proporcionar el ejemplo 29. CL-EM (M+H = 321, obs. = 321).

CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM

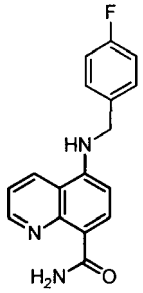


Quiral

Ejemplo 30 5-((3S)-3-Fenilazetidin-2-carboxamido)quinolin-8-carboxamida (quiral, de manera absoluta)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 5-aminoquinolin-8-carboxamida acoplada con ácido (3S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilazetidin-2-carboxílico, seguido por eliminación de Boc para proporcionar el ejemplo 30. CL-EM (M+H = 347, obs. = 347).

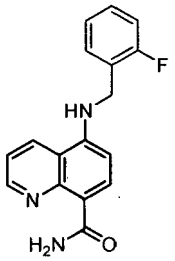
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 31 5-(4-Fluorobencilamino)-quinolin-8-carboxamida

A una disolución de 5-aminoquinolin-8-carboxamida (120 mg, 0,64 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadieron bromuro de 4-fluorobencilo (242,34 mg, 1,28 mmol) y carbonato de potasio (531,56 mg, 3,85 mmol). Se calentó la suspensión a 50ºC durante la noche. Se diluyó la mezcla con MeOH (4 ml) y se filtró el sólido. Se purificó el producto en bruto a través de HPLC de fase inversa para proporcionar el ejemplo 31 (90 mg). CL-EM (M+H = 296, obs. = 296).

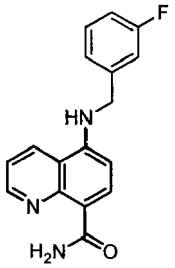
CI_{50} para P70S6K: 875 nM



Ejemplo 32 5-(2-Fluorobencilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 296, obs. = 296).

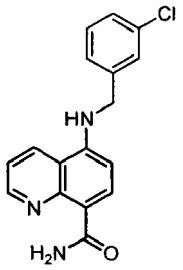
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 33 5-(3-Fluorobencilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 296, obs. = 296).

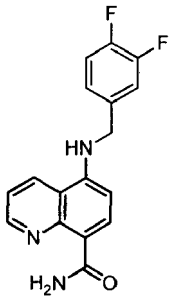
CI_{50} para P70S6K: 369 nM



Ejemplo 34 5-(3-Clorobencilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 312, obs. = 312).

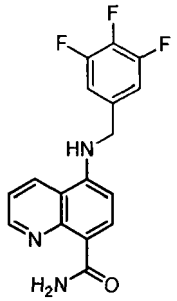
CI_{50} para P70S6K: 140 nM



Ejemplo 35 5-(3,4-Difluorobencilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 314, obs. = 314).

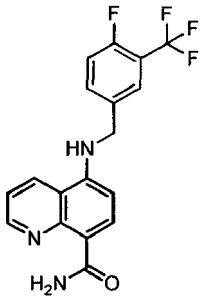
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 36 5-(3,4,5-Trifluorobencilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 332, obs. = 332).

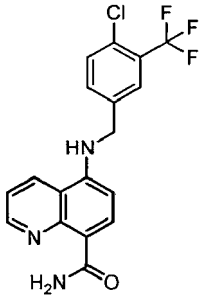
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 37 5-(4-Fluoro-3-trifluorometilbencilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 364, obs. = 364).

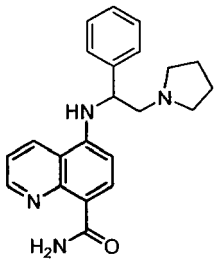
CI_{50} para P70S6K: 695 nM



Ejemplo 38 5-(4-Cloro-3-trifluorometilbencilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 380, obs. = 380).

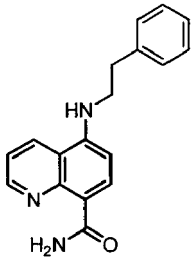
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 39 5-((1-Fenil-2(pirrolidin-1-il)etil)amino-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 361, obs. = 361).

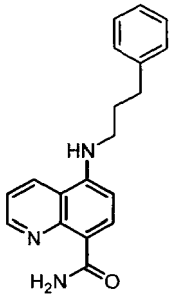
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 40 5-(Feniletilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 292, obs. = 292).

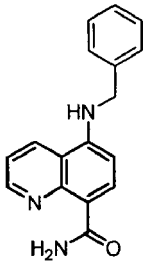
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 41 5-(Fenilpropilamino)-quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 306, obs. = 306).

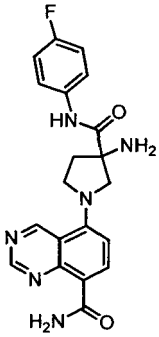
CI_{50} para P70S6K: >1.000 nM



Ejemplo 42 5-(Bencilamino)quinolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 31. CL-EM (M+H = 278, obs. = 278).

CI_{50} para P70S6K: 680 nM

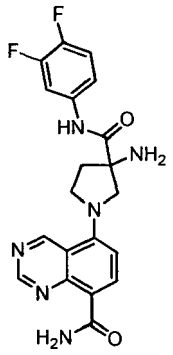


Ejemplo 43 5-[3-Amino-3-[(4-fluorofenil)carbamoil]pirrolidin-1-il]quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-N-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 395, obs. = 395). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,03 (s, 0H), 9,76 (d, *J* = 13,4

Hz, 2H), 9,24 - 9,17 (m, 1H), 8,54 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 16,2, 7,4 Hz, 2H), 6,88 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 16,7, 9,7 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,08 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,45 - 1,18 (m, 1H).

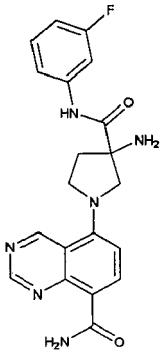
CI_{50} para P70S6K: 1200 nM



Ejemplo 44 5-(3-Amino-3-((3,4-difluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-N-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 413, obs. = 413). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,79 - 9,71 (m, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J* = 13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 19,7, 9,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 16,5, 9,7 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,08 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H).

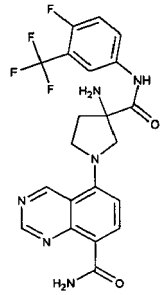
CI_{50} para P70S6K: 1300 nM



Ejemplo 45 5-(3-Amino-3-((3-fluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-N-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 395, obs. = 395). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,48 (s, 1H), 9,76 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 9,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,55 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 28,9, 10,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,76 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,31 (dd, *J* = 19,8, 11,2 Hz, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,93 - 3,73 (m, 2H), 3,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H).

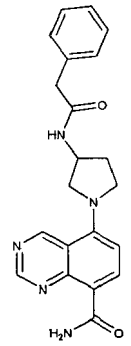
CI_{50} para P70S6K: 2.000 nM



Ejemplo 46 5-(3-Amino-3-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-amino-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)pirrolidin-3-carboxamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 395, obs. = 395). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,81 - 9,68 (m, 2H), 9,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 6,88 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 16,7, 9,7 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H).

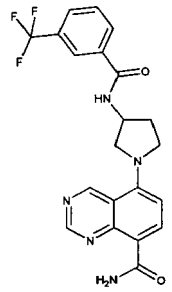
CI_{50} para P70S6K: 270 nM



Ejemplo 47 5-(3-(2-Fenilacetamido)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-fenil-N-(pirrolidin-3-il)acetamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL/EM (M+H = 376, obs. = 376). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,75 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 9,21 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,59 - 8,52 (m, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (td, *J* = 15,7, 8,0 Hz, 5H), 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,03 (dd, *J* = 10,2, 6,0 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,21 (dd, *J* = 12,6, 6,0 Hz, 1H), 2,00 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H).

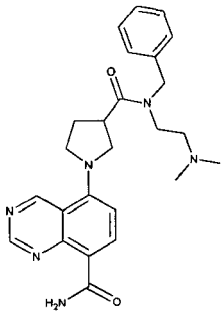
CI_{50} para P70S6K: 7900 nM



Ejemplo 48 5-(3-(3-(Trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con N-(pirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 430, obs. = 430). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 2,99.(s, 0H), 2,54 (s, 2H), 2,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 1H).

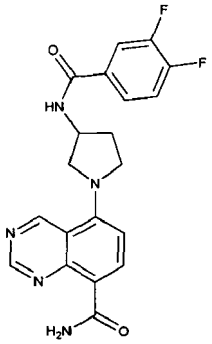
CI_{50} para P70S6K: 2200 nM



Ejemplo 49 5-(3-(Bencil(2-(dimetilamino)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con N-bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-carboxamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 447, obs. = 447). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 2H), 9,21 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,54 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 - 7,20 (m, 5H), 6,88 (dd, *J* = 23,8, 8,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,91 (ddd, *J* = 23,2, 16,7, 8,5 Hz, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,57 (d, *J* = 44,4 Hz, 2H), 3,38 (dd, *J* = 14,9, 7,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 3H), 2,12 (d, *J* = 14,3 Hz, 5H).

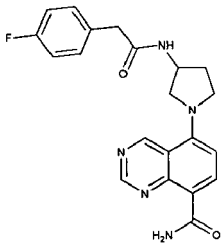
CI_{50} para P70S6K: 1600 nM



Ejemplo 50 5-(3-(3,4-Difluorobenzamido)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3,4-difluoro-N-(pirrolidin-3-il)benzamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 398, obs. = 398). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (dt, *J* = 16,9, 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,74 (dd, *J* = 10,7, 4,3 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 12,9, 5,9 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

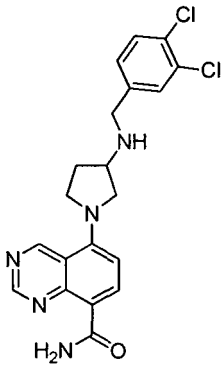
CI_{50} para P70S6K: 380 nM



Ejemplo 51 5-(3-(2-(4-Fluorofenil)acetamido)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-acetamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 394, obs. = 394). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,76 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,99 (s, 1H).

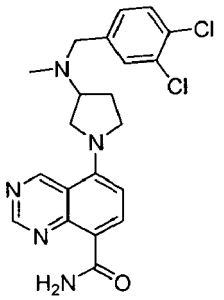
CI_{50} para P70S6K: 5400 nM



Ejemplo 52 5-(3-((3,4-Diclorobencil)amino)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con N-(3,4-diclorobencil)pirrolidin-3-amina (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 417, obs. = 417). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,73 (s, 2H), 9,18 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,4, 5,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,54 (dd, *J* = 10,3, 3,9 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H).

CI_{50} para P70S6K: 490 nM

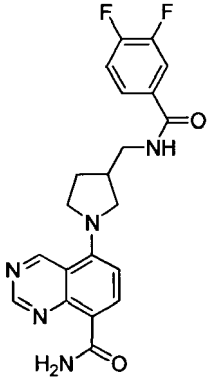


Ejemplo 53 5-(3-((3,4-Diclorobencil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con N-(3,4-diclorobencil)-N-metilpirrolidin-3-amina (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 431, obs. = 431). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,78 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,94 - 3,73 (m,

4H), 3,61 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 0,08 (s, 1H).

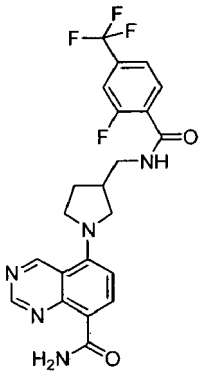
CI_{50} para P70S6K: 570 nM



Ejemplo 54 5-(3-((3,4-Difluorobenzamido)metil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3,4-difluoro-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-benzamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 412, obs. = 412). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H), 9,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 11,5, 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 3H), 3,65 (dd, *J* = 10,2, 7,0 Hz, 1H), 3,41 (dtd, *J* = 19,7, 13,3, 6,1 Hz, 2H), 2,63 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,16 (td, *J* = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 1,85 (dq, *J* = 15,2, 7,5 Hz, 1H).

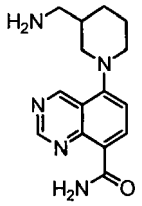
CI_{50} para P70S6K: 233 nM



Ejemplo 55 5-(3-((2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzamido)metil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-fluoro-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-4-(trifluorometil)benzamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 462, obs. = 462). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,87 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,75 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 3H), 3,61 (dd, *J* = 10,1, 7,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 1H), 2,14 (dt, *J* = 19,7, 7,0 Hz, 1H), 1,93 -1,79 (m, 1H).

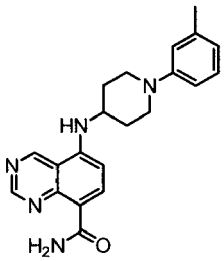
CI_{50} para P70S6K: 290 nM



Ejemplo 56 5-(3-(Aminometil)piperidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-N-boc-aminometil-piperidina (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 287, obs. = 286,2/287,2).

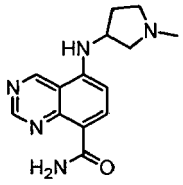
CI_{50} para P70S6K: 56.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 57 5-((1-(m-Tolil)piperidin-4-il)amino)quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 1-(m-tolil)piperidin-4-amina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 363, obs. = 362,2/363,3).

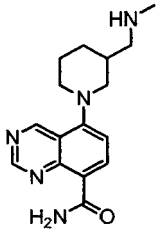
CI_{50} para P70S6K: 22.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 58 5-((1-Metilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 1-metilpirrolidin-3-amina (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 273, obs. = 272,1/273,1).

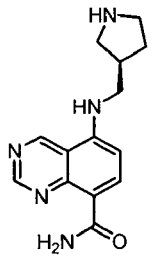
CI_{50} para P70S6K: 20.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 59 5-(3-((Metilamino)metil)piperidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con metil(piperidin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 300, obs. = 300,1/301,1).

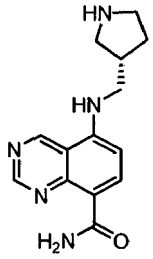
CI_{50} para P70S6K: 5900 nM CI_{50} para AKT: 18.000 nM



Ejemplo 60 (R)-5-((Pirrolidin-3-ilmetil)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con (S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 273, obs. = 272,1/273,1).

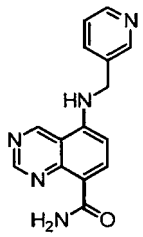
CI_{50} para P70S6K: 4800 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 61 (S)-5-((Pirrolidin-3-ilmetil)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con (R)-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 273, obs. = 272,1/273,1).

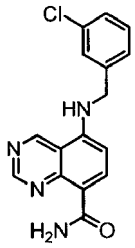
CI_{50} para P70S6K: 1700 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 62 5-((Piridin-3-ilmetil)amino)quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con piridin-3-ilmetanamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 279, obs. = 280,1/281,1).

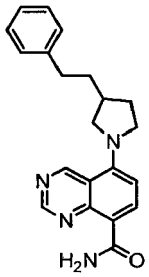
CI_{50} para P70S6K: 1600 nM CI_{50} para AKT: 70.000 nM



Ejemplo 63 5-((3-Clorobencil)amino)quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con (3-clorofenil)metanamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 313, obs. = 313,1/314,1).

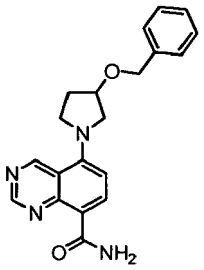
CI_{50} para P70S6K: 59,2 nM CI_{50} para AKT: 12.000 nM



Ejemplo 64 5-(3-Fenetilpirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-fenetilpirrolidina (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 347, obs. = 347,2/348,2).

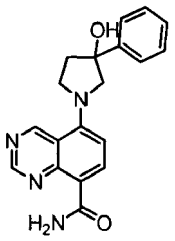
CI_{50} para P70S6K: 240 nM CI_{50} para AKT: 3100 nM



Ejemplo 65 5-(3-(Benciloxi)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-(benciloxi)pirrolidina (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 349, obs. = 349,1/350,1).

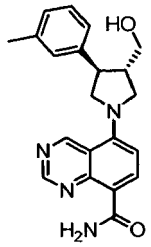
CI_{50} para P70S6K: 710 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 66 5-(3-Hidroxi-3-fenilpirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-fenilpirrolidin-3-ol (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 335, obs. = 335,1/336,1).

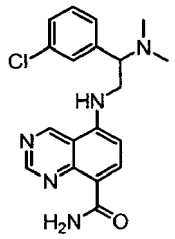
CI_{50} para P70S6K: 1800 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 67 5-((3S,4R)-3-(Hidroximetil)-4-(m-tolil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (quiral)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con ((3S,4R)-4-(m-tolil)pirrolidin-3-il)metanol, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 363, obs. = 363,2/364,1).

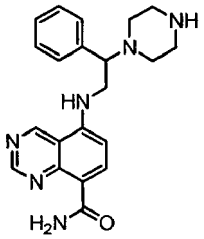
CI_{50} para P70S6K: 190 nM CI_{50} para AKT: 8200 nM



Ejemplo 68 5-((2-(3-Clorofenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 1-(3-clorofenil)-N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 370, obs. = 370,1/371,1).

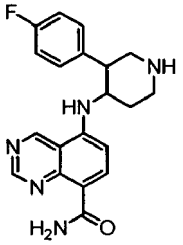
CI_{50} para P70S6K: 2600 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 69 5-((2-Fenil-2-(piperazin-1-il)etil)amino)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 4-(2-amino-1-feniletil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 363, obs. = 363,2/364,1).

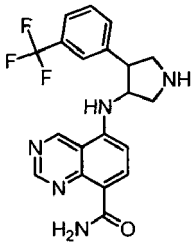
CI_{50} para P70S6K: 170 nM CI_{50} para AKT: 10.000 nM



Ejemplo 70 5-((3-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezcla racémica diastereomérica)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 4-amino-3-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366,1/367,2).

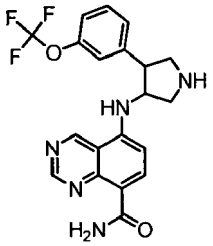
CI_{50} para P70S6K: 550 nM CI_{50} para AKT: 2500 nM



Ejemplo 71 5-((4-(3-(Trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezclas racémicas diastereoméricas)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 402, obs. = 402,2).

CI_{50} para P70S6K: 21 nM CI_{50} para AKT: 4500 nM

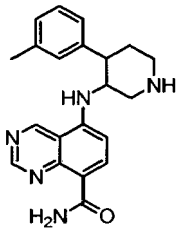


Ejemplo 72 5-((4-(3-(Trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezclas racémicas diastereoméricas)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-amino-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM

(M+H = 418, obs. = 418,2/418,9).

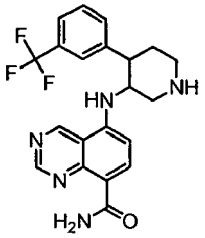
CI_{50} para P70S6K: 100 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 73 5-((4-(m-Tolil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezclas racémicas diastereoméricas)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-amino-4-(m-tolil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 362, obs. = 362,2/363,2).

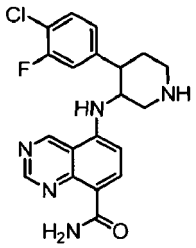
CI_{50} para P70S6K: 390 nM CI_{50} para AKT: 9.000 nM



Ejemplo 74 5-((4-(3-(Trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezclas racémicas diastereoméricas)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 416, obs. = 416,2/417,2).

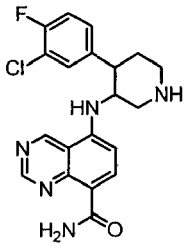
CI_{50} para P70S6K: 140 nM CI_{50} para AKT: 2100 nM



Ejemplo 75 5-((4-(4-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezclas racémicas diastereoméricas)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-amino-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 400,8, obs. = 400,2).

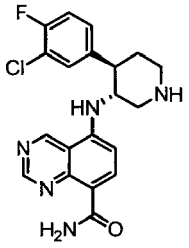
CI_{50} para P70S6K: 8,1 nM CI_{50} para AKT: 130 nM



Ejemplo 76 5-((4-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezclas racémicas diastereoméricas)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 400,8, obs. = 400,1/401,1).

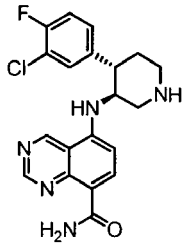
CI_{50} para P70S6K: 33 nM CI_{50} para AKT: 570 nM



Ejemplo 77 5-(((3R,4R)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral, uno de los enantiómeros del ejemplo 76 con configuración absoluta desconocida)

Se separó el compuesto del título de la mezcla diastereomérica (ejemplo 76) mediante SFC quiral. CL-EM (M+H = 400,8, obs. = 400,1/401,1). ^{1}H-RMN (*MeOH-d4*) δ 1,16 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 3H), 6,29 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

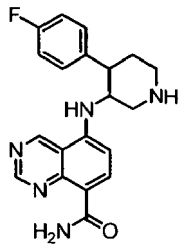
CI_{50} para P70S6K: 50 nM CI_{50} para AKT: 850 nM



Ejemplo 78 5-(((3S,4S)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral, uno de los enantiómeros del ejemplo 76 con configuración absoluta desconocida)

Se separó el compuesto del título de la mezcla diastereomérica (ejemplo 76) mediante SFC quiral. CL-EM (M+H = 400,8, obs. = 400,2).

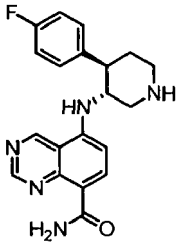
CI_{50} para P70S6K: 350 nM CI_{50} para AKT: 5700 nM



Ejemplo 79 5-((4-(4-Fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (mezclas racémicas diastereoméricas)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 3-amino-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezclas racémicas diastereoméricas), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366,1/367,1).

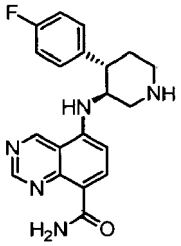
CI_{50} para P70S6K: 290 nM CI_{50} para AKT: 2.000 nM



Ejemplo 80 5-(((3R,4R)-4-(4-Fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral, uno de los enantiómeros del ejemplo 79 con configuración absoluta desconocida)

Se separó el compuesto del título de la mezcla diastereomérica (ejemplo 79) mediante SFC quiral. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366,2).

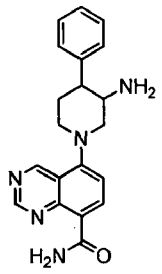
CI_{50} para P70S6K: 290 nM CI_{50} para AKT: 2200 nM



Ejemplo 81 5-(((3S,4S)-4-(4-Fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (quiral, uno de los enantiómeros del ejemplo 79 con configuración absoluta desconocida)

Se separó el compuesto del título de la mezcla diastereomérica (ejemplo 79) mediante SFC quiral. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366,1).

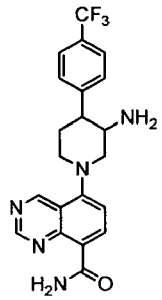
CI_{50} para P70S6K: 52 nM CI_{50} para AKT: 900 nM



Ejemplo 82 5-(3-Amino-4-fenilpiperidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 4-fenil-piperidin-3-ilamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 347, obs. = 348).

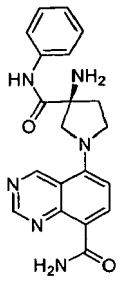
CI_{50} para P70S6K: 120 nM



Ejemplo 83 5-(3-Amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con 4-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-3-ilamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 415, obs. = 416).

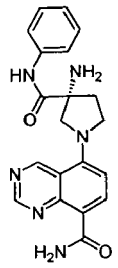
CI_{50} para P70S6K: 350 nM



Ejemplo 84 (S)-5-(3-Amino-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (enantiómero puro, estructura absoluta desconocida).

Se aisló el compuesto del título mediante HPLC quiral a partir del ejemplo 15. CL-EM (M+H = 376, obs. = 377).

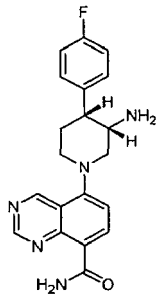
CI_{50} para P70S6K: 2150 nM



Ejemplo 85 (R)-5-(3-Amino-3-(fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (enantiómero puro, estructura absoluta desconocida).

Se aisló el compuesto del título mediante HPLC quiral a partir del ejemplo 15. CL-EM (M+H = 376, obs. = 377).

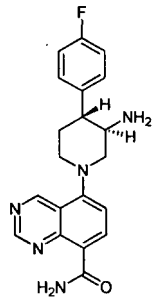
CI_{50} para P70S6K: 11.500 nM



Ejemplo 86 Amida del ácido 5-[(3S,4R)-3-amino-4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico (racémico_*cis*)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con *cis*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-amina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366).

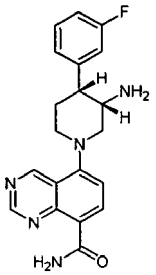
CI_{50} para P70S6K: 250 nM



Ejemplo 87 Amida del ácido 5-[(3R,4R)-3-amino-4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico. (racémico_*trans*)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con *trans*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-amina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366).

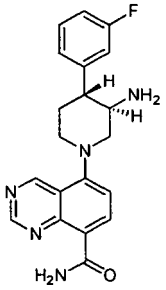
CI_{50} para P70S6K: 7100 nM



Ejemplo 88 Amida del ácido 5-[(3S,4R)-3-amino-4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico (racémico_*cis*)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con *cis*-4-(3-fluorofenil)piperidin-3-amina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366).

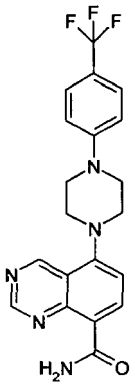
CI_{50} para P70S6K: 17100 nM



Ejemplo 89 Amida del ácido 5-[(3R,4R)-3-amino-4-(3-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico (racémico_*trans*)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo con *trans*-4-(3-fluorofenil)piperidin-3-amina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 366, obs. = 366).

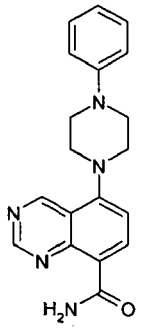
CI_{50} para P70S6K: 2400 nM



Ejemplo 90 Amida del ácido 5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 402, obs. = 402).

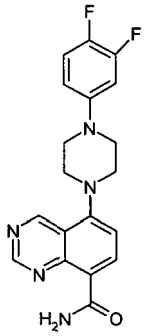
CI_{50} para P70S6K: 24.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 91 Amida del ácido 5-[4-fenil-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-fenilpiperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 334, obs. = 334).

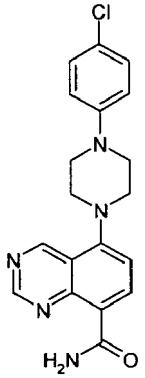
CI_{50} para P70S6K: 3.000 nM CI_{50} para AKT: 15.000 nM



Ejemplo 92 Amida del ácido 5-[4-(3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(3,4-difluoro-fenil)-piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 370, obs. = 370).

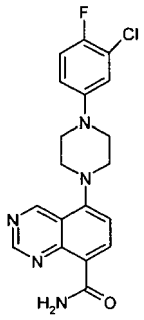
CI_{50} para P70S6K: 1.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 93 Amida del ácido 5-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(4-clorofenil)piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 368, obs. = 368).

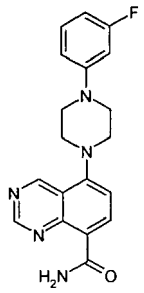
CI_{50} para P70S6K: 1.000 nM



Ejemplo 94 Amida del ácido 5-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 386, obs. = 386).

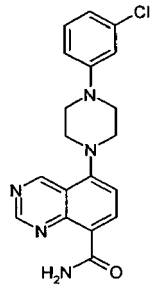
CI_{50} para P70S6K: 12.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 95 Amida del ácido 5-[4-(3-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(3-fluoro-fenil)-piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 352, obs. = 352).

CI_{50} para P70S6K: 770 nM CI_{50} para AKT: 6400 nM

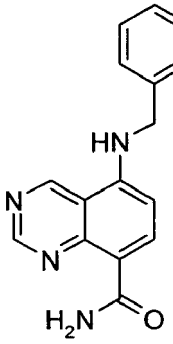


Ejemplo 96 Amida del ácido 5-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante

acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(3-clorol-fenil)-piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 368, obs. = 368).

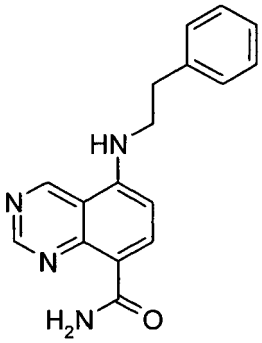
CI_{50} para P70S6K: 10.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 97 5-(Bencilamino)quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con bencilamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 261, obs. = 261). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H).

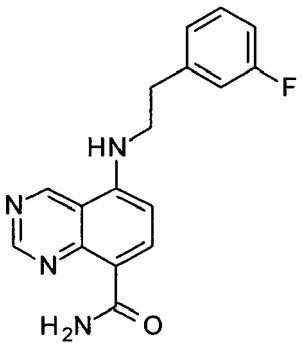
CI_{50} para P70S6K: = 690 nM CI_{50} para AKT: = 57.000 nM



Ejemplo 98 5-(Fenetilamino)quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-fenetilamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 293, obs. = 293). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,84 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 2H).

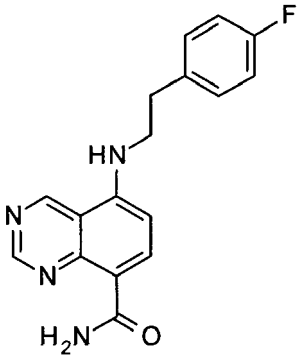
CI_{50} para P70S6K: = 89 nM; CI_{50} para AKT: = 5600 nM



Ejemplo 99 5-[2-(3-Fluorofenil)etilamino]quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-(3-fluorofenil)etanamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 311, obs. = 311). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,83 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 13,9, 6,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 2H).

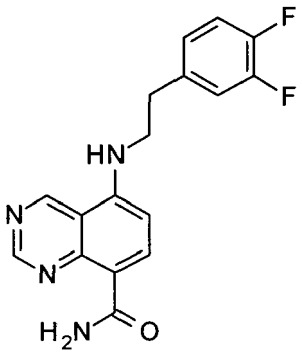
CI_{50} para P70S6K: = 120 nM CI_{50} para AKT: = 2400 nM



Ejemplo 100 5-[2-(4-Fluorofenil)etilamino]quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-(4-fluorofenil)etanamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 311, obs. = 311). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,83 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 14,0, 6,4 Hz, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 2H).

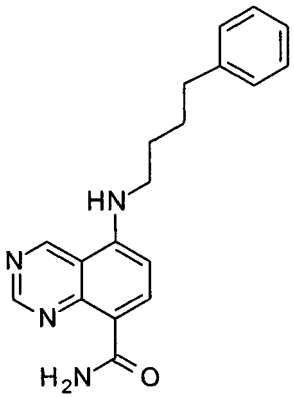
CI_{50} para P70S6K: = 290 nM CI_{50} para AKT: = 4800 nM



Ejemplo 101 5-[2-(3,4-Difluorofenil)etilamino]quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-(3,4-difluorofenil)etanamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 329, obs. = 329). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 12,0, 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 10,9, 8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 13,7, 6,4 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H).

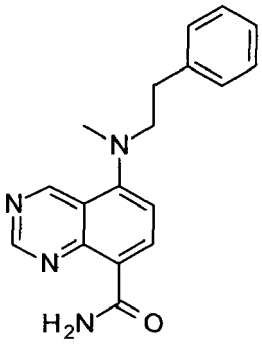
CI_{50} para P70S6K: = 360 nM CI_{50} para AKT: = 41.000 nM



Ejemplo 102 5-(4-Fenilbutilamino)quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 4-fenilbutan-1-amina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 321, obs. = 321). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,86 (s, 1H), 9,68 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 12,1, 6,8 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,79 - 1,62 (m, 4H).

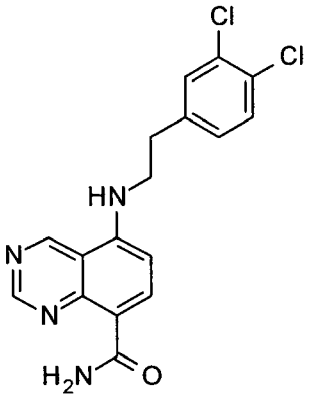
CI_{50} para P70S6K: = 87 nM CI_{50} para AKT: > 100.000 nM



Ejemplo 103 5-[Metil(fenetil)amino]quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con *N*-metil-2-feniletanamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 307, obs. = 307). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,99 (t, 2H).

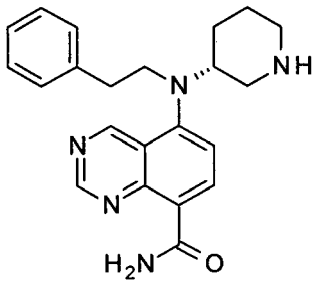
CI_{50} para P70S6K: = 220 nM CI_{50} para AKT: = 14.000 nM



Ejemplo 104 5-[2-(3,4-Diclorofenil)etilamino]quinazolin-8-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-(3,4-diclorofenil)etanamina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 362, obs. = 362). ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,65 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H).

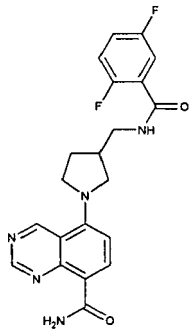
CI_{50} para P70S6K: = 98 nM CI_{50} para AKT: > 100.000 nM



Ejemplo 105 5-[Fenetil-[(3R)-3-piperidil]amino]quinazolin-8-carboxamida (quiral)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 3-(fenetilamino)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (esquema 7), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo y desprotección. CL-EM (M+H = 376, obs. = 376). ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 - 7,06 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 2H), 1,27 - 1,19 (m, 1H).

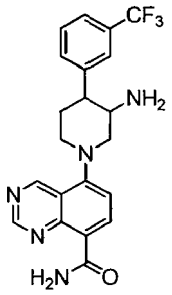
CI_{50} para P70S6K: = 11.000 nM CI_{50} para AKT: > 100.000 nM



Ejemplo 106 5-(3-((2,5-Difluorobenzamido)metil)pirrolidin-1-il)quinazolin-8-carboxamida (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2,5-difluoro-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 412, obs. = 412). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H), 9,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 4H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,41 (ddd, *J* = 34,0, 13,6, 7,3 Hz, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 12,1, 6,2 Hz, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H).

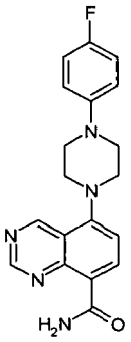
CI_{50} para P70S6K: 510 nM



Ejemplo 107 Amida del ácido 5-[3-amino-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y (4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo y desprotección. CL-EM (M+H = 416, obs. = 416).

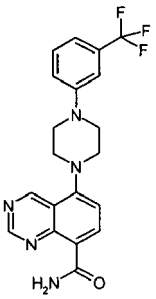
CI_{50} para P70S6K: 380 nM CI_{50} para AKT: 8100 nM



Ejemplo 108 Amida del ácido 5-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(4-fluorofenil)piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 352, obs. = 352).

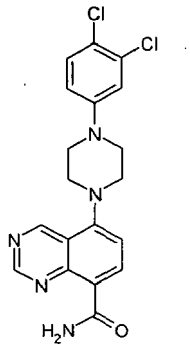
CI_{50} para P70S6K: 2300 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 109 Amida del ácido 5-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(3-trifluorometilfluorofenil)piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 402, obs. = 402).

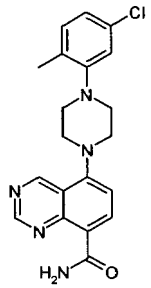
CI_{50} para P70S6K: 11.000 nM CI_{50} para AKT: 23.000 nM



Ejemplo 110 Amida del ácido 5-[4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(3,4-diclorofenil)-piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 403, obs. = 403).

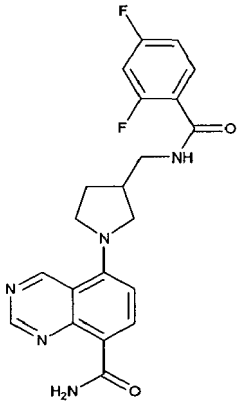
CI_{50} para P70S6K: >100.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM



Ejemplo 111 Amida del ácido 5-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(5-cloro-2-metilfenil)piperazina, seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM. (M+H = 382, obs. = 382).

CI_{50} para P70S6K: >100.000 nM CI_{50} para AKT: >100.000 nM

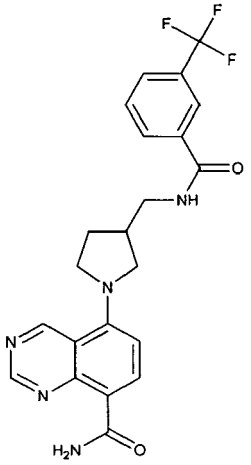


Ejemplo 112 Amida del ácido 5-{3-[(2,4-Difluoro-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-quinazolin-8-carboxílico (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2,4-difluoro-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto

intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 412, obs. = 412).

CI_{50} para P70S6K: 260 nM

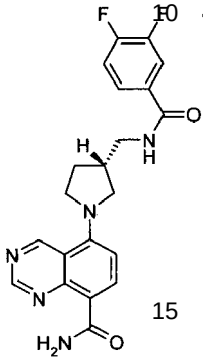


Ejemplo 113 Amida del ácido 5-{3-[(3-trifluorometil-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-quinazolin-8-carboxílico (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)benzamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 444, obs. = 444).

CI_{50} para P70S6K: nd nM

Quiral



Ejemplo 114 Amida del ácido 5-{(R)-3-[(3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-quinazolin-8-carboxílico (enantiómero puro, estructura absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante HPLC quiral a partir del ejemplo 54. CL-EM (M+H = 412, obs. = 412). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (d, *J* = 26,9 Hz, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 13,6 Hz, 4H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,30 - 3,97 (m, 4H), 3,84 (dd, *J* = 23,0, 14,6 Hz, 3H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,63 (dd, *J* = 17,2, 8,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 18,5 Hz, 19H), 0,95 - 0,66 (m, 15H).

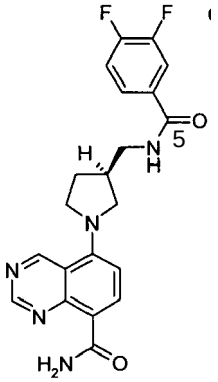
CI_{50} para P70S6K: 470 nM

Ejemplo 115 Amida del ácido 5-{(S)-3-[(3,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-quinazolin-8-carboxílico (enantiómero puro, estructura absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante HPLC quiral a partir del ejemplo 54**.** CL-EM (M+H = 412, obs. = 412). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,37 (s, 4H), 3,83 (d, *J* = 28,4 Hz, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 5H), 3,15 (d, *J* = 29,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,25 (s, 4H),

1,05 (dd, *J* = 18,1, 12,1 Hz, 9H), 0,84 (s, 2H).

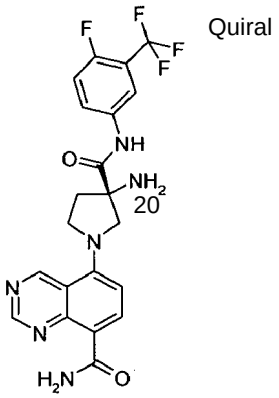
CI_{50} para P70S6K: 450 nM



Ejemplo 116 Amida del ácido 5-[(S)-3-amino-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico (enantiómero puro, estructura absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante HPLC quiral a partir del ejemplo 46. CL-EM (M+H = 463, obs. = 463). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,10 (s, 2H).

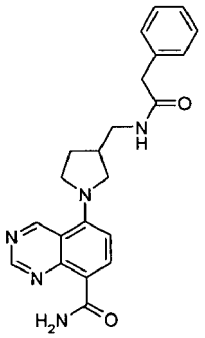
CI_{50} para P70S6K: 520 nM



Ejemplo 117 Amida del ácido 5-[(R)-3-amino-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico (enantiómero puro, estructura absoluta desconocida)

Se aisló el compuesto del título mediante HPLC quiral a partir del ejemplo 46. CL-EM (M+H = 463, obs. = 463). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,76 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,10 (s, 2H).

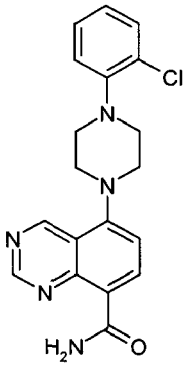
CI_{50} para P70S6K: 380 nM



Ejemplo 118 Amida del ácido 5-{3-[(2,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-quinazolin-8-carboxílico (racémico)

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 2-fenil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida (racémico), seguido por hidrólisis del producto intermedio de nitrilo. CL-EM (M+H = 390, obs. = 390). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,81 - 9,70 (m, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 14,9, 8,1 Hz, 3H), 3,54 (dd, *J* = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,21 (dtd, *J* = 19,7, 13,3, 6,2 Hz, 2H), 2,08 (dd, *J* = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 1H).

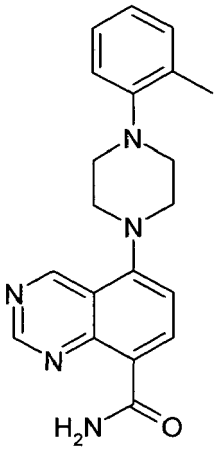
CI_{50} para P70S6K: 260 nM



Ejemplo 119 Amida del ácido 5-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(2-cloro-fenil)-piperazina, seguido por hidrólisis. CL-EM. (M+H = 368, obs. = 368).

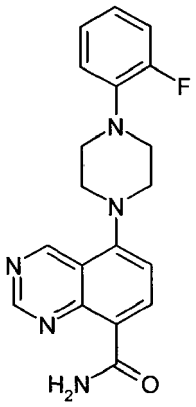
CI_{50} para P70S6K: 400 nM



Ejemplo 120 Amida del ácido 5-[4-(2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(2-metil-fenil)-piperazina, seguido por hidrólisis. CL/EM. (M+H = 348, obs. = 348).

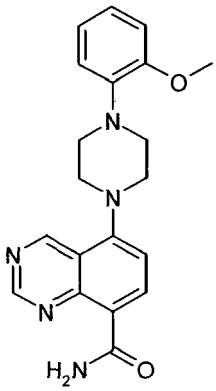
CI_{50} para P70S6K: 980 nM



Ejemplo 121 Amida del ácido 5-[4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(2-fluorofenil)-piperazina, seguido por hidrólisis. CL-EM. (M+H = 352, obs. = 352).

CI_{50} para P70S6K: 12.000 nM



Ejemplo 122 Amida del ácido 5-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-quinazolin-8-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1 mediante acoplamiento con 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y 1-(2-metoxifenil)-piperazina, seguido por hidrólisis. CL/EM. (M+H = 364, obs. = 364).

CI_{50} para P70S6K: 11.000 nM

Actividad biológica

Ensayo enzimático de P70S6K

Se diluyen compuestos inhibidores de P70S6K y se siembran en placas de 96 pocillos. Se añade luego una mezcla de reacción que incluye los siguientes componentes a la placa con compuesto para iniciar la reacción enzimática; se mezcla P70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 μM en un tampón de ensayo que contiene Hepes 100 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0,015% y 1 μM del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de proteína ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-

aminohexanoico). Se incuba la reacción durante 90 min a 25ºC, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. Se analiza la proporción de sustrato y péptido producto (fosforilado) en un instrumento Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de -1,4 psi y voltajes aguas arriba y aguas abajo de -3.000 y -700, respectivamente. Los picos de producto están resueltos antes de los picos de sustrato en los cromatogramas resultantes.

Ensayo enzimático de AKT

Se usa un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito para poner 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en DMSO al 100% (para un cálculo de la curva de dosis-respuesta) en cada pocillo de placa de 384 pocillos. A esto se le añaden los componentes de reacción hasta un volumen final de 12,5 µl:

His-AKT (de longitud completa) 0,1 ng/µl, (Invitrogen, n.º de artículo P2999, n.º de lote 641228C).

ATP 160 uM (Fluka, 02055)

DTT 1 mM (Sigma, D0632)

$MgCl_2$ 1 mM (Sigma, M1028)

Péptido sustrato 1 µM (secuencia FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH2), sintetizado por servicio de síntesis de péptidos de Tufts.

HEPES 100 mM pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

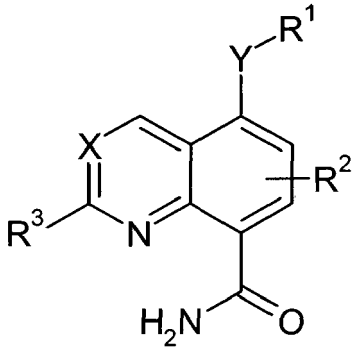
Brij-35 al 0,015% (Sigma, B4184)

Se incuba la reacción durante 90 min a 25ºC, y entonces se detiene mediante la adición de 70 µl de tampón de detención (HEPES 100 mM pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

Se lee la placa en un instrumento Caliper LC 3000 en formato de ensayo de cambio de movilidad fuera de chip, usando los siguientes parámetros para un chip de 12 capilares: presión de examen -2,3 psi, voltaje aguas arriba -500 y voltaje aguas abajo -3.000. Estas condiciones hacen que se resuelvan el sustrato no fosforilado y el péptido producto fosforilado como picos independientes, permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión del sustrato en producto. Puede representarse gráficamente el porcentaje de conversión frente a la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoidea de dosis-respuesta, a partir de la que puede calcularse una CI_{50}.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la siguiente fórmula (I),



(I)

o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, en la que:

X es N,

Y es N-R^5, O o está ausente;

R^1 es L^1-R^6, L^1-R^6-L^2-R^7;

R^2 es H, Hal, OH, OA, CN, NH_2 o NHA;

R^3 es H, CH_3 o $C(Hal)_3$;

R^4 es H, Hal, OH, COOH, NH_2 o CN;

R^5 es H, LA o alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un grupo -NH- o

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O y/o un grupo -NH-, -NA-, -N(L^1-R^6)-, -CHA-, -CA_2-, CH(L^1-R^6)- o -CO-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2;

L^1, L^2 son independientemente un enlace sencillo, o alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, que puede estar no sustituido, o puede estar mono o disustituido con Hal, OH, NH_2, NH(LA), $N(LA)_2$, y en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O o por un grupo -CO-, -NH-, -N(LA)-, -CONH-, -N(LA)COO- o -NHCO-;

R^6 es Ar o alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O y/o un grupo -NH-, -NA-, -CHA-, -CO- o -CONHA-;

R^7 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

Ar es un homo o heterociclo aromático mono o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 8, 9 ó 10 átomos de esqueleto, que puede no estar sustituido o, independientemente entre sí, puede estar mono, di o trisustituido con Hal, A, OA, OH, NH_2 o NHA;

A es un alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un átomo de O y/o un grupo -NH-, -NHCOAr o -CONHAr en el que 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y en el que uno o dos grupos CH_3 pueden reemplazarse por un grupo NH_2, OH, NH(LA) o $N(LA)_2$;

LA es alquilo lineal, no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en el que 1, 2 ó 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal (por ejemplo, metilo, etilo y trifluorometilo); y

Hal es F, Cl, Br o I.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, en el que los residuos no designados en mayor detalle tienen el significado indicado por la fórmula (I), pero en el que

en la subfórmula 1

Y es N-R^5,

en la subfórmula 2

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo, en el que uno o dos grupos CH_2 pueden reemplazarse por un grupo -NH-, -NA-, -N(L^1-R^6)-, -CHA-, -CA_2-, CH(L^1-R^6)- o -CO-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

en la subfórmula 3

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -N(L^1-R^6)-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

en la subfórmula 4

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -N(L^1-R^6)-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

L^1 es un enlace, -CONH-, -NHCO-, -$CONHCH_2$-, CH_2CONH-,

en la subfórmula 5

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -N(L^1-R^6)-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

R^6 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 6

Y es N-R^5,

R^5, R^1 forman juntos alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -N(L^1-R^6)-, y alquilo monocíclico que puede estar sustituido con NH_2,

L^1 es un enlace, -CONH-, -NHCO-, -$CONHCH_2$-, CH_2CONH-,

R^6 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 7

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6-L^2-R^7,

L^1, L^2 son un enlace,

R^6 alquilo monocíclico que tiene 4, 5 ó 6 átomos de anillo, en el que un grupo CH_2 se reemplaza por un grupo -NH-,

en la subfórmula 8

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6-L^2-R^7,

L^1, L^2 son un enlace,

R^6 es piperidilo o pirrolidinilo,

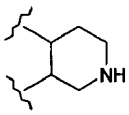
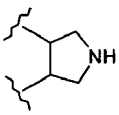
R^7 es fenilo, que está mono o disustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 9

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6-L^2-R^7,

L^1, L^2 son un enlace,

R^6 es  o  ,

R^7 es fenilo, que está mono o disustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

en la subfórmula 10

Y es NH,

R^1 es L^1-R^6,

R^6 es fenilo, que no está sustituido, o independientemente está mono, di o trisustituido con Hal, $C(Hal)_3$, CH_3, CH_3O, $C(Hal)_3O$,

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

5-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico),

5-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico),

5-((4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (*trans*_racémico),

5-((-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (*trans*_racémico),

5-((4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida,

5-((4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida,

5-((4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida,

5-(((3R,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida,

5-((4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida,

o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, como principio activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso como medicamento.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso según la reivindicación 6, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

8. Conjunto (kit) que consiste en paquetes independientes de una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamentos adicional.