

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 749**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/535** (2006.01)  
**C07D 239/94** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2012 PCT/US2012/051247**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO2013025958**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12824263 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2744501**

54 Título: **Aminoquinazolinas como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

**18.08.2011 US 201161524925 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.06.2017**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BURY, MICHAEL, JONATHAN;  
CASILLAS, LINDA, N.;  
CHARNLEY, ADAM, KENNETH;  
DEMARTINO, MICHAEL, P.;  
DONG, XIAOYANG;  
EIDAM, PATRICK, M.;  
HAILE, PAMELA, A.;  
MARQUIS, ROBERT, W., JR.;  
RAMANJULU, JOSHI, M.;  
ROMANO, JOSEPH, J.;  
SINGHAUS, ROBERT, R., JR.;  
SHAH, AMI, LAKDAWALA y  
WANG, GREN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 615 749 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**

Aminoquinazolinas como inhibidores de quinasa

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a quinazolilaminas que inhiben RIP2 quinasa y a procedimientos para fabricar y usar las mismas. Específicamente, la presente invención se refiere a quinazolilaminas sustituidas como inhibidores de RIP2 quinasa.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La proteína-2 de interacción con receptor (RIP2) quinasa, que también se denomina CARD3, RICK, CARDIAK o RIPK2, es una serina/treonina proteína quinasa de la familia TKL implicada en la señalización inmunológica innata. La RIP2 quinasa está compuesta por un dominio de quinasa N-terminal y un dominio de reclutamiento de caspasa C-terminal (CARD) enlazadas mediante una región intermedia (IM) ((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; y (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975). El dominio CARD de RIP2 quinasa media la interacción con otras proteínas que contienen CARD, tales como NOD1 y NOD2 ((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831 y (2001) EMBO reports 2, 736-742). NOD1 y NOD2 son receptores citoplásmicos que juegan un papel clave en vigilancia inmunológica innata. Reconocen tanto a patógenos bacterianos gram-positivos como gram-negativos y se activan por motivos de peptidoglicano específicos, ácido diaminopimélico (es decir, DAP) y dipéptido de muramilo (MDP), respectivamente ((2007) J Immunol 178, 2380-2386).

- 20 Después de la activación, la RIP2 quinasa se asocia a NOD1 o NOD2 y parece funcionar principalmente como un armazón proteico molecular para juntar otras quinasas (TAK1, IKK $\alpha/\beta/\gamma$ ) implicadas en NF- $\kappa$ B y activación de proteína quinasa activada por mitógeno ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20). La RIP2 quinasa sufre una poliubiquitinación ligada a K63 en la lisina-209 que facilita el reclutamiento de TAK1 ((2008) EMBO Journal 27, 373-383). Esta modificación post-traducciona se requiere para señalización ya que la mutación de este resto previene la activación de NF- $\kappa$ B mediada por NOD1/2. La RIP2 quinasa también sufre autofosforilación en la serina-176, y posiblemente otros restos ((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229). Los estudios que usan mutantes sin actividad de quinasa (K47A) e inhibidores de molécula pequeña no selectivos han demostrado que la actividad de la RIP2 quinasa es importante para regular la estabilidad de expresión y señalización de RIP2 quinasa ((2007) Biochem J 404, 179-190 y (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188).

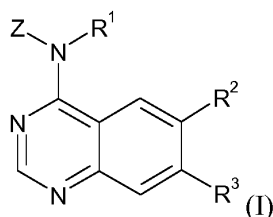
- 30 La desregulación de señalización dependiente de RIP2 se ha ligado a enfermedades autoinflamatorias. Las mutaciones de ganancia de función en el dominio NACHT de NOD2 causan síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano, una enfermedad granulomatosa pediátrica caracterizada por uveítis, dermatitis y artritis ((2001) Nature Genetics 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology Reports 7, 427-433; (2005) Blood 105, 1195-1197; (2005) European Journal of Human Genetics 13, 742-747; (2006) American Journal of Ophthalmology 142, 1089-1092; (2006) Arthritis & Rheumatism 54, 3337-3344; (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 1797-1803; y (2010) Rheumatology 49, 194-196). Las mutaciones en el dominio LRR de NOD2 han sido fuertemente ligadas a susceptibilidad a enfermedad de Crohn ((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Supl.1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimental Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145-1154 y (2009) Microbes and Infection 11, 912-918).
- 40 Las mutaciones en NOD1 han sido asociadas con asma ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) y enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extra-intestinal ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250). Estudios de genética y funcionales también han sugerido un papel para la señalización dependiente de RIP2 en una variedad de otros trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 y (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29) y Wegner's Granulomatosis ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23).

- 45 Manon y col. (J. Mol. Biol. (2007), 365, 160-174) describe la estructura de solución de NOD1 CARD y el análisis mutacional de su interacción con el CARD de la quinasa RICK aguas abajo. El documento US 6.589.758 describe la estructura tridimensional de un cristal de una enzima quinasa complejada con un ligando, procedimientos de preparación de tales cristales y procedimientos para usar los complejos para identificar, diseñar, seleccionar o ensayar inhibidores de enzimas quinasas.

- 50 Un inhibidor de molécula pequeña, potente, selectivo, de actividad de RIP2 quinasa bloquearía la señalización pro-inflamatoria dependiente de RIP2 y de esta manera proporcionaría un beneficio terapéutico en enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por actividad de RIP2 quinasa incrementada y/o desregulada.

**Sumario de la invención**

- 55 La invención se dirige a compuestos de quinazolilamina de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

R<sup>1</sup> es H, -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>2</sup> es -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,

5 en la que R<sup>a</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en la que:

dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, (fenil)(alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, oxo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>b</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que:

dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, oxo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

R<sup>c</sup> es H, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3-7 miembros, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo adicional cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterocicloalquilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H y -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>3</sup> es H, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxi-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxi-alqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciano-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciano-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-tio-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonil-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, carboxi-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, carboxi-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, carboxi-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, aminocarbonil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aminocarbonil-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o heterocicloalquil de 4-6 miembros-oxi- (es decir, -heterocicloalcoxi- de 4-6 miembros),

en el que los grupos halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, o halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- contienen 2 o 3 átomos de halógeno,

en el que el resto cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) del cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- está opcionalmente sustituida con un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), y

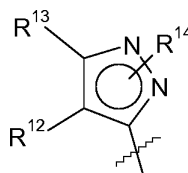
en el que el resto heterocicloalquilo de 4-6 miembros del heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros-oxi- está opcionalmente sustituida con un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

Z es aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que en el grupo fenilo o el resto arilo del grupo arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- está sustituido con R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, en el que:

R<sup>4</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o Z es fenilo o piridilo, sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, en el que:

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están ubicados en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, dicho anillo de 5 miembros está sustituido con R<sup>11</sup>; en el que uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y el otro de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

Z es pirazolilo, que tiene la fórmula:



en la que:

R<sup>12</sup> es H, metilo o hidroximetilo;

R<sup>13</sup> es metilo, trifluorometilo o hidroximetilo;

R<sup>14</sup> es H, OH, o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 6 miembros sustituido con R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, en el que el anillo de 6 miembros opcionalmente contiene 1 átomo de nitrógeno;

en el que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En realizaciones seleccionadas de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) no incluyen:

*N*-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[(metil)sulfonil]-4-quinazolinamina,

*N*-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-(metiltio)-4-quinazolinamina,

*N*-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]-6-(metiltio)-4-quinazolinamina,

o una sal de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), o sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, son inhibidores de RIP2 quinasa.

Se proporciona un procedimiento de inhibición de RIP2 quinasa cuyo procedimiento comprende poner en contacto una célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Se proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente (un ser humano u otro mamífero, particularmente, un ser humano) que necesita el mismo. Los ejemplos de enfermedades o trastornos mediados por RIP2 quinasa incluyen uveítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extra-intestinal y trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano y granulomatosis de Wegner.

La presente invención se dirige además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa, donde la composición comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

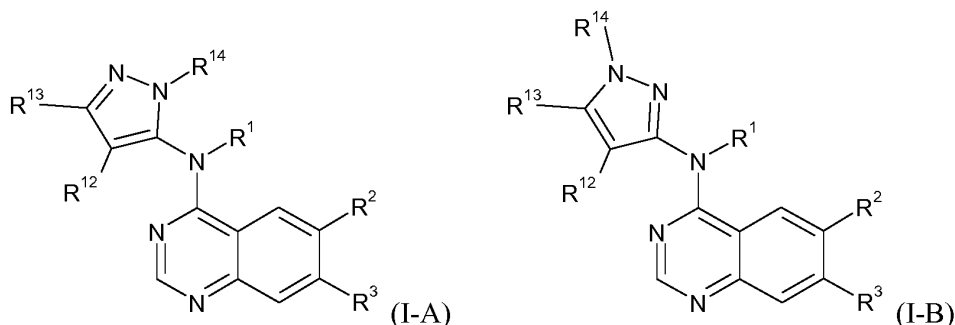
### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la respuesta de citoquina combinada en muestras de sangre entera de rata obtenida después de pre-dosificar a las ratas con el compuesto del Ejemplo 4 o prednisolona, seguido de dosificar con L18-MDP.  
 La figura 2 muestra la respuesta de citoquina combinada en muestras de sangre entera de rata obtenida después de pre-dosificar a las ratas con el compuesto del Ejemplo 6 o prednisolona, seguido de dosificar con L18-MDP.  
 La figura 3 muestra la respuesta de citoquina combinada en muestras de sangre entera de rata obtenida después de pre-dosificar a las ratas con el compuesto del Ejemplo 16 o prednisolona, seguido de dosificar con L18-MDP.  
 La figura 4 muestra la respuesta de citoquina combinada en muestras de sangre entera de rata obtenida después de pre-dosificar a las ratas con el compuesto del Ejemplo 21 o prednisolona, seguido de dosificar con L18-MDP.

### Descripción detallada de la invención

Se pretende que las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de la Fórmula (I) proporcionados a lo largo de la memoria descriptiva describan particularmente cada especie de compuesto descrita en el presente documento, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuesto. El ámbito de la presente invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupo y grupo sustituyente. Los compuestos de la invención son solo aquellos que se contemplan como "químicamente estables" como lo apreciarán los expertos en la materia.

Los expertos en la materia también apreciarán que cuando Z es pirazolilo, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros de pirazol representados por la Fórmula (I-A) y Fórmula (I-B):



Cuando R<sup>14</sup> es H, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Sin embargo, cuando R<sup>14</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), los compuestos de la presente invención, pueden existir ya sea como uno de los regioisómeros representados por la fórmula (I-A) o fórmula (I-B), o como una mezcla de los mismos.

Además, los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente invención, dependiendo de sustitución adicional, pueden existir en otras formas tautoméricas. Se pretende que todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos aquí sean abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Cabe entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado de la presente invención pretende abarcar todos los tautómeros del compuesto nombrado y cualesquiera mezclas de tautómeros del compuesto nombrado.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa una porción hidrocarburo recta o ramificada, saturada. Alquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo y pentilo. El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo o resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando el término "alquilo" se usa en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo" o "hidroxialquilo" o "arilalquilo", se pretende que el término "alquilo" abarque un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada divalente. Por ejemplo, "arilalquilo" significa el radical -alquilarilo, en el que el resto alquilo del mismo es un radical de carbono de cadena recta o ramificada divalente y el resto arilo del mismo es como se define en el presente documento, y está representada por la disposición de unión presente en un grupo bencilo (-CH<sub>2</sub>-fenilo); "halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" o "haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser los mismos o diferentes, en uno o más átomos de carbono de una porción alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena recta o ramificada divalente, y está representado por un grupo trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>).

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico, saturado, no aromático. El término “cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)” se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono de anillo. Los grupos “cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)” ejemplares útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 “Alcoxi” se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. El término “alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace de oxígeno. Los grupos “alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi.

10 “Ariilo” representa un grupo o resto que comprende un radical hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono de anillo, que pueden condensarse uno o más anillos de cicloalquilo. Generalmente, en los compuestos de la presente invención, el ariilo es fenilo.

15 Un grupo o resto heterocíclico es un grupo o resto cíclico que tiene como miembros de anillo átomos de al menos dos elementos diferentes (carbono y uno o más de nitrógeno, oxígeno y/o azufre), dicho grupo o resto cíclico puede estar saturado o parcialmente insaturado (no aromático; por ejemplo, un grupo o porción heterocicloalquilo) o completamente insaturado (aromático; por ejemplo, grupo o resto heteroarilo).

20 “Heterocicloalquilo” representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico no aromático, que está saturado o parcialmente insaturado, que contienen 3 a 10 átomos de anillo, a menos que se especifique otra cosa, que incluye 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidilo, oxetanilo, pirrolidilo (o pirrolidinilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidro-2H-1,4-tiazinilo, tetrahydrofurilo (o tetrahydrofuranilo), dihydrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxathiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo y 1,5,9-triazacyclododecilo.

25 En algunos de los compuestos de la presente invención, los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo, tal como oxetanilo, tietanilo y azetidilo.

30 En otros compuestos de la presente invención, los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente que contienen uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, u opcionalmente que contienen un átomo de oxígeno o azufre adicional, tales como pirrolidilo (o pirrolidinilo), tetrahydrofurilo (o tetrahydrofuranilo), tetrahydrotienilo, dihydrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-oxatiolan-2-onilo.

35 En otros compuestos de la presente invención, los grupos heterocicloalquilo son grupos heterocicloalquilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente que contienen uno o dos átomos de nitrógeno adicionales o un átomo de oxígeno o azufre adicional, tales como piperidilo (o piperidinilo), piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydro-2H-1,4-tiazinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatianilo, y 1,3-ditianilo.

40 “Heteroarilo” se refiere a un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico aromático, que contiene 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también abarca compuestos heterocíclico-ariilo bicíclicos que contienen una porción de anillo de ariilo fusionados a una porción de anillo de heterocicloalquilo, que contiene 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (o furanilo), isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo (o piridinilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, tetrazolilo, benzo[*b*]tienilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, cromenilo, cromanilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinzolinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, cinolinilo, pteridinilo, y isotiazolilo.

45 En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de la presente invención son grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros y/o 6 miembros. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionados heteroarilo incluyen tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (furanilo), isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo y tetrazolilo o piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

50 En otras realizaciones, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de la presente invención son grupos heteroarilo monocíclicos de 9 miembros o 10 miembros. Los grupos heteroarilo de 4 a 7 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de nitrógeno adicionales.

En algunos de los compuestos de la presente invención, los grupos heteroarilo incluyen un grupo heteroarilo de 9 miembros, que incluye benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, indoliznilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, 1,3-benzoxatiol-2-on-ilo (2-oxo-1,3-benzoxatiolilo), purinilo e imidazopiridinilo.

- 5 En algunos de los compuestos de la presente invención, los grupos heteroarilo incluyen un grupo heteroarilo de 10 miembros, que incluye cromenilo, cromanilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinoliznilo, tetrahydroquinolinilo, cinolinilo y pteridinilo.

10 Cabe entender que se pretende que los términos heterocíclico, heteroarilo, y heterocicloalquilo abarquen grupos heterocíclico estables donde un heteroátomo de nitrógeno de anillo es opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclico que contienen un *N*-óxido, tales como *N*-óxido de piridina) o donde un heteroátomo de azufre de anillo es opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclico que contienen porciones sulfonas o sulfóxido, tales como 1-óxido de tetrahidrotienilo (un sulfóxido de tetrahidrotienilo) o 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo (una tetrahidrotienil sulfona)).

15 “Oxo” representa un resto oxígeno de doble enlace; por ejemplo, si está unido directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C = O). Los términos “halógeno” y “halo” representan sustituyentes cloro, fluoro, bromo o yodo. “Hidroxi” o “hidroxilo” se entiende que significa el radical -OH.

20 Como se usa en el presente documento, las frases “compuesto o compuestos de la invención” o “compuesto o compuestos de la presente invención” significan un compuesto de fórmula (I), como se definió antes, en cualquier forma, es decir, cualquier forma de sal o no de sal (por ejemplo, como una forma de ácido o base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semi-sólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (por ejemplo, mono-, di- y hemi-hidratos)), y mezclas de diversas formas.

25 Como se usa en el presente documento, la frase “opcionalmente sustituido” indica que un grupo (tal como un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo o anillo o resto (tal como un anillo o porción carbocíclico o heterocíclico) puede estar no sustituido, o el grupo, anillo o porción puede estar sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes como se define. En el caso donde los grupos pueden seleccionarse de un número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser los mismos o diferentes.

30 El término “independientemente” significa que donde más de un sustituyente se selecciona de un número de posible sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes

Además, los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente invención, dependiendo de sustitución adicional, pueden existir en otras formas tautoméricas. Se pretende que todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento sean abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Cabe entender que se pretende que cualquier referencia a un compuesto nombrado de la presente invención abarque todos los tautómeros del compuesto nombrado y cualesquiera mezclas de tautómeros del compuesto nombrado.

En una realización de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención,

$R^1$  es H, -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

40  $R^2$  es -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en el que:

45 dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenilo)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, (fenilo)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 4-7 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

50 dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, oxo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

55 dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

$R^3$  es H, halógeno, hidroxil, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxi-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, ciano-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciano-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, carboxi-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o 4-6 miembros-heterocicloalcoxi-

en el que los grupos halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, o halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- contienen 2 o 3 átomos de halógeno ; y

en el que el resto cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) del cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- está opcionalmente sustituida con un grupo seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

en el que el resto heterocicloalquilo de 4-6 miembros del heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o -heterocicloalcoxi- de 4-6 miembros, está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>);

Z es fenilo o arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, sustituido con R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, en el que:

R<sup>4</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> está independientemente seleccionado de H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

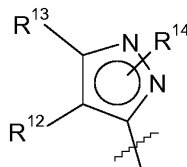
Z es fenilo o piridilo sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, en el que:

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están ubicados en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, dicho grupo heterocíclico de 5 miembros está sustituido con R<sup>11</sup>;

en el que uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

el otro de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

Z es pirazolilo, que tiene la fórmula:



en el que:

R<sup>12</sup> es H, metilo o hidroximetilo;

R<sup>13</sup> es metilo, trifluorometilo o hidroximetilo;

R<sup>14</sup> es H, OH, o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico de 6 miembros o anillo heterocíclico sustituido con R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, en el que el anillo heterocíclico contiene 1 átomo de nitrógeno;

en el que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es H. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); específicamente, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Generalmente, en los compuestos de la presente invención, R<sup>1</sup> es H.

En una realización, R<sup>2</sup> es -SR<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>. En una realización adicional, R<sup>2</sup> es -SOR<sup>a</sup>. En otra realización adicional, R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R<sup>a</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo;

en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros, en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo-



alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

- 5 De manera adecuada, R<sup>a</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO<sub>2</sub> alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y a cíclico sustituyente que es un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros, en el que el cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros está
- 10 opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

- De manera adecuada, R<sup>a</sup> es un grupo cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo, en el que el cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente
- 15 seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Cuando R<sup>a</sup> es un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo, cabe entender que el grupo heterocicloalquilo o heteroarilo está unido al átomo de azufre del resto -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> por un átomo de carbono de anillo.

- En otra realización adicional, R<sup>a</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o heterocicloalquilo de 4-6 miembros
- 20 opcionalmente sustituido, en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, -SO<sub>2</sub>-(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), heterocicloalquilo de 4-6 miembros (opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno), heteroarilo de 5-6 miembros (opcionalmente
- 25 sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, y heteroarilo de 9-10 miembros, y dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), e hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que cualquiera de dichos grupos heterocicloalquilo de 5-6 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S. Particularmente, en esta realización, cuando R<sup>a</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, dicho
- 30 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-.

En una realización adicional, R<sup>a</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido o grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el que:

- dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- 35 hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, amino, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)amino-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros (opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), y dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos cada uno
- 40 independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), e hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-; en el que cualquiera de dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S.

En otra realización, R<sup>a</sup> es halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que contiene 1-9 átomos de halógeno. En realizaciones específicas, R<sup>a</sup> es halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), específicamente un halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que contiene 1-5 átomos de halógeno, y de manera más específica un halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que contiene 3 átomos de halógeno.

- 45 En otra realización, R<sup>a</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-. En otra realización más, R<sup>a</sup> es un heterocicloalquilo de 5-6 miembros grupo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) independientemente seleccionados.

- En una realización específica, R<sup>a</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) no sustituido. En una realización adicional de los compuestos de la presente invención, R<sup>a</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido. En otra realización, R<sup>a</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) sustituido con un grupo hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-. En otra realización específica, R<sup>a</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) sustituido con un grupo hidroxilo. En otra realización específica más, R<sup>a</sup> es un grupo tetrahidropiraniilo.
- 50

En una realización específica, R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. En otra realización específica, R<sup>a</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. En otra realización específica más, R<sup>a</sup> es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

- 55 En una realización, R<sup>b</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que:

dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, oxo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

R<sup>c</sup> es H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman a grupo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, opcionalmente que contiene un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en el que dicho heterocicloalquilo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-, -CO<sub>2</sub>H y -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización, R<sup>b</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y un heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización adicional, R<sup>b</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, particularmente, R<sup>b</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido. En otra realización, R<sup>b</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)amino-, -CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y a heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Particularmente, R<sup>b</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino-, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)amino-, un heterocicloalquilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización, R<sup>b</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>b</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En una realización adicional, R<sup>b</sup> es -oxetan-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, -CH<sub>2</sub>-tetrahydro-2H-piran-4-ilo o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-1H-tetrazol-5-ilo.

En una realización de la presente invención, R<sup>c</sup> es H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En algunas realizaciones específicas, R<sup>c</sup> es -CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones específicas, R<sup>c</sup> es H.

En una realización adicional, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-7 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, dicho heterocicloalquilo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxil-, -CO<sub>2</sub>H y -CO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)).

En otra realización adicional, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman a heterocicloalquilo de 5-6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y O, y opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), carboxi o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo-.

En otra realización más, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo morfolin-4-ilo, 4-metilcarbonilo-piperazin-1-ilo (es decir, 4-acetil-piperazin-1-ilo), pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o 2-(carboxi)-1-pirrolidin-1-ilo.

En una realización de la presente invención, R<sup>3</sup> es H.

En otra realización de la presente invención, R<sup>3</sup> es halógeno, hidroxil, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, hidroxil-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-oxi-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-tio-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-sulfonilo-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, carboxi-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, carboxi-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, aminocarbonilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, aminocarbonilo-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, o hidroxil-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-.

En otra realización de la presente invención, R<sup>3</sup> es halógeno, hidroxil, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, hidroxil-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-oxi-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-tio-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-sulfonilo-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, carboxi-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, carboxi-alqueno(C<sub>2</sub>-

C<sub>4</sub>)-oxi-, alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, aminocarbonilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, aminocarbonilo-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-oxi-, o hidroxialcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-.

En otra realización más, R<sup>3</sup> es H o R<sub>3</sub> es halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, carboxialcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, o hidroxialcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-.

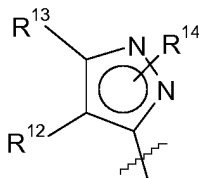
En una realización adicional, R<sup>3</sup> es H, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, carboxialcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o hidroxialcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-.

En una realización específica, R<sup>3</sup> es cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -OCH=CH-CO<sub>2</sub>H, -OCH=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH=CH-CONH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclohexilo, o -O-tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

En una realización más específica, R<sup>3</sup> es H, cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo-, o tetrahidro-2H-piran-4-iloxi-.

En una realización adicional de los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención, Z es fenilo o piridilo sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, en la que:

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están ubicados en átomos adyacentes (átomos de carbono) y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, dicho anillo de 5 miembros está sustituido con R<sup>11</sup>; en el que uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y el otro de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o Z es pirazolilo, que tiene la fórmula:



en la que:  
 R<sup>12</sup> es H, metilo o hidroximetilo;  
 R<sup>13</sup> es metilo, trifluorometilo o hidroximetilo;  
 R<sup>14</sup> es H, OH, o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 6 miembros sustituido con R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> en el que el anillo de 6-miembros contiene 1 átomo de nitrógeno;  
 en la que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, y aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) es opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Un experto en la materia entenderá que el anillo de 5 miembros formado de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y los átomos a los cuales están unidos pueden ser no aromáticos (parcialmente insaturados) o aromáticos (completamente insaturados). Un experto en la materia además entenderá que el anillo de 6 miembros formado de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> y los átomos a los cuales están unidos pueden ser no aromáticos (parcialmente insaturados) o aromáticos (completamente insaturados).

En otra realización de los compuestos de la presente invención, Z no es fenilo o arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que en el grupo fenilo o el resto arilo del grupo arilo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- está sustituido con R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, en el que R<sup>4</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- es opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización más, Z es fenilo sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están ubicados en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, dicho anillo de 5 miembros está sustituido con R<sup>11</sup>; en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno H o uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y el otro de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En esta realización, Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros unido a el resto amino (NR<sup>1</sup>) de la fórmula (I) por medio de un átomo de anillo de carbono sustituible del resto fenilo de 6 miembros del grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

Específicamente, Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En consecuencia, en una realización, Z es benzotiazolilo no sustituido. En otra realización, Z es benzotiazolilo sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). De manera más específica, Z es benzo[d]tiazol-5-ilo opcionalmente sustituido con cloro, fluoro, -CF<sub>3</sub>, metilo o metoxi. En una realización específica, Z es benzo[d]tiazol-5-ilo.

En otra realización más, Z es piridilo sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están ubicados en átomos adyacentes (átomos de carbono) y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, dicho anillo de 5 miembros está sustituido con R<sup>11</sup>; en el que uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el otro de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En esta realización, Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros unidos a el resto amino (NR<sup>1</sup>) de la fórmula (I) por medio de un átomo de anillo de carbono sustituible del resto piridilo de 6 miembros del grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

En una realización, Z es pirazolilo y R<sup>12</sup> es H o hidroximetilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo, y R<sup>14</sup> es H o metilo; o R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es hidroximetilo, y R<sup>14</sup> es H o metilo. En otra realización, Z es pirazolilo, R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo, y R<sup>14</sup> es OH. En otra realización, Z es pirazolilo, R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo, y R<sup>14</sup> es H o metilo. En una realización adicional, Z es pirazolilo, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son ambos metilo, y R<sup>14</sup> es H. En realizaciones específicas, Z es 5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-ilo, o 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo.

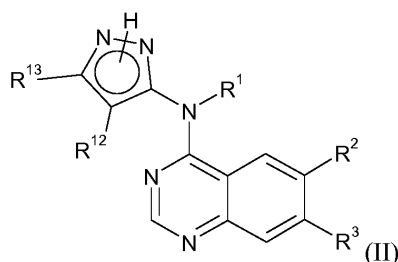
En otra realización adicional, Z es pirazolilo, sustituido con R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> en la que:

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> están ubicados en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico de 6 miembros o anillo heterocíclico sustituido con R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, en el que R<sup>15</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>16</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización, la invención está dirigida a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en el que Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9-miembros, opcionalmente sustituido en cualquier anillo por halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o aminocarbonilo, en el que el grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indazolilo o pirazolo[3,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, unido a el resto amino (NR<sup>1</sup>) por medio de un átomo de anillo de carbono sustituible del resto de anillo de pirazolilo de 5 miembros del grupo indazolilo o pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización adicional, Z es un indazolilo o pirazolo[3,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, en el que el indazolilo o pirazolo[3,4-*b*]piridinilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, cloro, fluoro, -CF<sub>3</sub>, ciano, hidroximetilo-, metilo, metoxi o aminocarbonilo. En realizaciones específicas, Z es 5-fluoro-1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-6-ilo o 3-metil-1H-indazol-6-ilo. En realizaciones seleccionadas, Z es 5-fluoro-1H-indazol-3-ilo.

En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son como se define en el presente documento.

En una realización, la invención está dirigida a un compuesto de la fórmula (I), en el que:

- 5  $R^1$  es H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 $R^2$  es -SR<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o heterocicloalquilo de 4-6 miembros grupo, en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y un grupo seleccionado del grupo que  
 10 consiste en cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), heterocicloalquilo de 4-6 miembros (opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno), heteroarilo de 5-6 miembros (opcionalmente sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), fenilo, y heteroarilo de 9-10 miembros, y dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, en el que cualquiera de dichos grupos heterocicloalquilo de 5-6 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S;  
 $R^3$  es H, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, carboxialcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, o hidroxialcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-;  
 15 Z es fenilo, sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, en el que:

- 25 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están ubicados en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, dicho anillo de 5 miembros está sustituido con R<sup>11</sup>;  
 en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno H o uno de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, feniloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o feniloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y el otro de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o Z es pirazolilo, en el que R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo, y R<sup>14</sup> es H o metilo, o Z es pirazolilo, sustituido con R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> en el que:

- 35 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> están ubicados en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico de 6 miembros o anillo heterocíclico sustituido con R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>;  
 en el que R<sup>15</sup> es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CF<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, feniloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o feniloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y  
 40 R<sup>16</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo. Particularmente, en esta realización, R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y/o R<sup>3</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, carboxialcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, o hidroxialcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y/o Z es distinto de fenilo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que  
 45 consiste en hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), en la que:

- 50 R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, o R<sup>a</sup> es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

independientemente seleccionados;

$R^3$  es halógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_3$ )-, alqueno( $C_2-C_3$ )-, halo-alquilo( $C_1-C_2$ )-, hidroxilo-alqueno( $C_2-C_3$ )-, alcoxi( $C_1-C_4$ )-, alqueno( $C_2-C_3$ )-oxi-, halo-alcoxi( $C_1-C_3$ )-, cicloalquilo( $C_5-C_6$ )alcoxi( $C_1-C_3$ )-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi-, alcoxi( $C_1-C_3$ )alquilo( $C_1-C_4$ )-, alcoxi( $C_1-C_3$ )alcoxi( $C_2-C_3$ )-, alquilo( $C_1-C_3$ )-tio-alcoxi( $C_2-C_3$ )-, alquilo( $C_1-C_3$ )-sulfonilo-alcoxi( $C_2-C_3$ )-, carboxi-alcoxi( $C_1-C_4$ )-, carboxi-alqueno( $C_2-C_4$ )-oxi-, alcoxycarbonilo( $C_1-C_3$ )alcoxi( $C_1-C_4$ )-, alcoxycarbonilo( $C_1-C_3$ )alqueno( $C_2-C_4$ )-oxi-, aminocarbonilo-alcoxi( $C_1-C_3$ )-, aminocarbonilo-alqueno( $C_2-C_3$ )-oxi- o hidroxilo-alcoxi( $C_2-C_4$ )-;

Z es fenilo, sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, hidroxilo-alquilo( $C_1-C_4$ ), alquilo( $C_1-C_4$ ) y alcoxi( $C_1-C_4$ ),

o Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), halo-alquilo( $C_1-C_4$ ) y alcoxi( $C_1-C_4$ ),

o Z es pirazolilo, en el que  $R^{12}$  es H o metilo,  $R^{13}$  es metilo o trifluorometilo, y  $R^{14}$  es H o metilo,

o Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9-miembros, opcionalmente sustituido en cualquier anillo por halógeno, ciano, alquilo( $C_1-C_4$ ), halo-alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, hidroxilo-alquilo( $C_1-C_4$ ) o aminocarbonilo, en el que el grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, unido a el resto amino ( $NR^1$ ) por medio de un átomo de anillo de carbono sustituible del resto de anillo de pirazolilo de 5 miembros del grupo indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de la fórmula (I), en el que:

$R^1$  es H;

$R^2$  es  $-SR^a$ ,  $-SOR^a$  o  $-SO_2R^a$ , en el que  $R^a$  es un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_2$ ), y alcoxi( $C_1-C_2$ )alcoxi( $C_2-C_3$ )-,

$R^3$  es halógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_3$ )-, alqueno( $C_2-C_3$ )-, halo-alquilo( $C_1-C_2$ )-, hidroxilo-alqueno( $C_2-C_3$ )-, alcoxi( $C_1-C_4$ )-, alqueno( $C_2-C_3$ )-oxi-, halo-alcoxi( $C_1-C_3$ )-, cicloalquilo( $C_5-C_6$ )alcoxi( $C_1-C_3$ )-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi-, alcoxi( $C_1-C_3$ )alquilo( $C_1-C_4$ )-, alcoxi( $C_1-C_3$ )alcoxi( $C_2-C_3$ )-, alquilo( $C_1-C_3$ )-tio-alcoxi( $C_2-C_3$ )-, alquilo( $C_1-C_3$ )-sulfonilo-alcoxi( $C_2-C_3$ )-, carboxi-alcoxi( $C_1-C_4$ )-, carboxi-alqueno( $C_2-C_4$ )-oxi-, alcoxycarbonilo( $C_1-C_3$ )alcoxi( $C_1-C_4$ )-, alcoxycarbonilo( $C_1-C_3$ )alqueno( $C_2-C_4$ )-oxi-, aminocarbonilo-alcoxi( $C_1-C_3$ )-, aminocarbonilo-alqueno( $C_2-C_3$ )-oxi- o hidroxilo-alcoxi( $C_2-C_4$ )-;

Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), halo-alquilo( $C_1-C_4$ ) y alcoxi( $C_1-C_4$ ),

o Z es pirazolilo, en el que  $R^{12}$  es H o metilo,  $R^{13}$  es metilo o trifluorometilo, y  $R^{14}$  es H o metilo,

o Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9-miembros, opcionalmente sustituido en cualquier anillo por halógeno, ciano, alquilo( $C_1-C_4$ ), halo-alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, hidroxilo-alquilo( $C_1-C_4$ ) o aminocarbonilo, en el que el grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, unido a el resto amino ( $NR^1$ ) por medio de un átomo de anillo de carbono sustituible del resto de anillo de pirazolilo de 5 miembros del grupo indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En otra realización, la invención se dirige a un compuesto de la fórmula (I), en el que:

$R^1$  es H o  $-CH_2CH_3$ ; particularmente,  $R^1$  es H;

$R^2$  es  $-SR^a$  o  $-SO_2R^a$ , en el que:

$R^a$  es un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_2$ ), y alcoxi( $C_1-C_2$ )alcoxi( $C_2-C_3$ )-,

o  $R^a$  es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo( $C_1-C_4$ ) independientemente seleccionados;

$R^3$  es H, halógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_3$ )-, alqueno( $C_2-C_3$ )-, halo-alquilo( $C_1-C_2$ )-, alcoxi( $C_1-C_4$ )-, halo-alcoxi( $C_1-C_3$ )-, cicloalquilo( $C_5-C_6$ )alcoxi( $C_1-C_3$ )-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-oxi-, alcoxi( $C_1-C_3$ )alquilo( $C_1-C_4$ )-, alcoxi( $C_1-C_3$ )alcoxi( $C_2-C_4$ )-, carboxi-alcoxi( $C_1-C_4$ )-, alcoxycarbonilo( $C_1-C_3$ )alcoxi( $C_1-C_4$ )-, o hidroxilo-alcoxi( $C_2-C_4$ )-;

Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), halo-alquilo( $C_1-C_4$ ) y alcoxi( $C_1-C_4$ ),

o Z es pirazolilo, en el que  $R^{12}$  es H o metilo,  $R^{13}$  es metilo o trifluorometilo, y  $R^{14}$  es H o metilo,

o Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9-miembros, opcionalmente sustituido en cualquier anillo por halógeno, ciano, alquilo( $C_1-C_4$ ), halo-alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, hidroxilo-alquilo( $C_1-C_4$ ) o aminocarbonilo, en el que el grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, unido a el resto amino (NH) por medio de un átomo de anillo de carbono sustituible del resto de anillo de pirazolilo de 5 miembros del grupo indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo,

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En otra realización, la invención está dirigida a un compuesto de la fórmula (I), en el que:

$R^1$  es H;

$R^2$  es  $-SO_2R^a$ , en el que  $R^a$  es un grupo alquilo ( $C_1-C_5$ ) no sustituido o  $R^a$  es un grupo alquilo( $C_1-C_5$ ) sustituido

con un grupo hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>);

Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o Z es pirazolilo, en el que R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo, y R<sup>14</sup> es H o metilo,

- 5 o Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9-miembros, opcionalmente sustituido en cualquier anillo por un grupo halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o aminocarbonilo, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, unido a el resto amino (NR<sup>1</sup>/NH) por medio de un átomo de anillo de carbono sustituible del resto de anillo de pirazolilo de 5 miembros del grupo indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

- 10 Específicamente, la invención está dirigida a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en el que:

R<sup>1</sup> es H o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; particularmente, R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es -SR<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, o tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

- 15 R<sup>3</sup> es H, cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetiloxi-, o tetrahidro-2H-piran-4-iloxi-; y

Z es benzo[d]tiazol-5-ilo o 5-fluoro-1H-indazol-3-ilo, o Z es pirazolilo, en el que R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo, y R<sup>14</sup> es H o metilo,

o una sal, específicamente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

- 20 En otra realización, la invención está dirigida a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en el que:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

- 25 R<sup>3</sup> es H, cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetiloxi-, o tetrahidro-2H-piran-4-iloxi-; y

Z es benzo[d]tiazol-5-ilo o 5-fluoro-1H-indazol-3-ilo,

o Z es pirazolilo, en el que R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo, y R<sup>14</sup> es H o metilo;

o una sal, específicamente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Más específicamente, la invención se dirige a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en el que:

- 30 R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es -SR<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, o tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

- 35 R<sup>3</sup> es cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -OCH=CH-CO<sub>2</sub>H, -OCH=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH=CH-CONH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclohexilo, u -O-tetrahidro-2H-piran-4-ilo; y

Z es 2benzo[d]tiazol-5-ilo, 5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-

- 40 5-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-6-ilo o 3-metil-1H-indazol-6-ilo,

o una sal, específicamente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La invención está dirigida además a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en el que:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y

R<sup>a</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o

- 45 R<sup>a</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>3</sup> es cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>OH, -OCH=CH<sub>2</sub>, -OCH=CH-CO<sub>2</sub>H, -OCH=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -

- 50 OCH=CH-CONH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclohexilo, u -O-tetrahidro-

2H-piran-4-ilo; y

Z es benzo[d]tiazol-5-ilo, 5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo, 1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-6-ilo o 3-metil-1H-indazol-6-ilo,

o una sal, específicamente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

- 55 Los compuestos representativos de la presente invención y los Ejemplos de Referencia incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-80, específicamente:

4-metil-3-[[6-(metiltio)-4-quinazolinil]amino]fenol,

4-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinazolinil]amino]fenol,

N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-quinazolinamina,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 5 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinazolinil]sulfonil]etanol,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinazolinamina,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinazolinamina,  
 2-((4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)etanol,  
 N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 10 N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-amina,  
 N-(6-(*terc*-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 15 N-(6-(isopropilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-etoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-etoxiquinazolin-4-il)-N-etilbenzo[d]tiazol-5-amina,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etanol,  
 20 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(difluorometoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(metoximetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(ciclohexilmetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 25 3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 (R)-1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-2-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-propoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-(metiltio)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 30 N-(7-(2-bromoetoxi)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butiltio)quinazolin-7-ol,  
 N-(6-(*terc*-butiltio)-7-isopropoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-isopropoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoato de etilo,  
 35 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-7-etenil-4-quinazolinamina,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-7-etil-4-quinazolinamina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-cloroquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-7-cloro-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 40 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(5-fluoro-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinazolinamina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4-cloro-3-metoxifenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 5-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-clorofenol,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxi-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)quinazolin-4-amina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 45 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(1H-indazol-6-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 (E)-3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)prop-2-en-1-ol, 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-  
 ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)etanol,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de (R)-metilo,  
 50 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de (S)-metilo,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de metilo,  
 (R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 55 6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)quinazolin-7-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acetamida,  
 ácido 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acético,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 60 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-(isopropilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acrilato de (E)-metilo,  
 (E)-3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acrilamida,  
 ácido (E)-3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acrílico,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(viniloxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 65 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-N,N-dimetilquinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-N-isopropil-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,



- 5 *N*-(7-metoxi-6-(pirrolidin-1-ilsulfonil)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
*N*-(7-metoxi-6-(morfolinsulfonil)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)pirrolidin-3-ol,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxipropil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-(2-metoxietil)quinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)quinazolin-6-sulfonamida,  
 10 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 ácido 1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)pirrolidin-2-carboxílico,  
 1-(4-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)piperazin-1-il)etanona,  
*N*-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)etil)-4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)quinazolin-6-sulfonamida,  
 15 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Específicamente, la presente invención está dirigida a *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La presente invención también está dirigida a *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina, o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

- 20 La presente invención está dirigida además a *N*-(6-(*terc*-butilsulfonilo)-7-metoxiquinazolin-4-ilo)benzo[d]tiazol-5-amina o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Específicamente, la presente invención se dirige a 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonilo)quinazolin-7-ilo)oxi)etanol o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

- 25 En consecuencia, un compuesto de la invención incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En consecuencia, un compuesto de la invención incluye un compuesto de fórmula (I), particularmente los compuestos específicos descritos aquí, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención está dirigida a un procedimiento de inhibición de RIP2 quinasa que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la invención. En otra realización, la invención
 30 está dirigida a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un ser humano que necesita el mismo. La invención además está dirigida al uso de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para inhibir RIP2 quinasa y/o tratar una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa.

- 35 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también referidos como un centro quiral) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas individuales, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como un carbono quiral, o particularmente, un resto -SO- quiral, también puede estar presente en los compuestos de la presente invención. Donde la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de la presente invención (por ejemplo, nombre de compuesto) o en cualquier estructura química ilustrada aquí no es especificada, el compuesto, nombre
 40 de compuesto, o estructura ha de abarcar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros enantioméricamente puros. Por ejemplo, cada uno de (*R*)-*N*-(6-(*ter*-butilsulfonilo)-7-metoxiquinazolin-4-ilo)benzo[d]tiazol-5-amina y (*S*)-*N*-(6-(*ter*-butilsulfonilo)-7-metoxiquinazolin-4-ilo)benzo[d]tiazol-5-amina son abarcados por el nombre químico *N*-(6-(*ter*-butilsulfonilo)-7-metoxiquinazolin-4-ilo)benzo[d]tiazol-5-amina.
 45

- Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos pueden ser resueltos por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede llevar a cabo (1) mediante la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros
 50 derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía gas-líquido o líquido en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la materia apreciará que, en el que el estereoisómero deseado es convertido a otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma
 55 deseada. Alternativamente, estereoisómeros específicos pueden ser sintetizados por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero al otro por transformación asimétrica.

Cabe entender que una forma sólida de un compuesto de la invención puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. Dichas formas cristalinas también pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad para ocurrir en formas cristalinas diferentes). Estas formas cristalinas diferentes normalmente se conocen como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en empaque, arreglo geométrico y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos normalmente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para identificación. Un experto en la técnica apreciará que diferentes polimorfos pueden ser producidos, por ejemplo, al cambiar o ajustar las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse *J.Pharm.Sci* (1977) 66, pp 1-19. Las sales abarcadas dentro del el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención.

Cuando un compuesto de la invención es una base (contiene una porción básica), una forma de sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, y similares, o con un ácido piranosídílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, o con un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, o con un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, o con un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, o con un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico o similares.

Las sales de adición adecuadas incluyen acetato, *p*-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilensalicilato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, ciclohexilsulfamato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etandisulfonato, etansulfonato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, hidrofumarato, fosfato ácido, yodhidrato, hidromaleato, hidrosuccinato, hidroxinaftoato, isetonato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfate/difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodide, trifluoroacetato y valerato.

Otras sales de adición ácidas ilustrativas incluyen piro-sulfato, sulfito, bisulfito, decanoato, caprilato, acrilato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, suberato, sebacato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, feniloacetato, fenilpropionato, fenilobutrato, lactato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, mandelato, y sulfonatos, tales como xilensulfonato, propansulfonato, naftalen-1-sulfonato y naftalen-2-sulfonato.

Si un compuesto básico de la invención se aísla como una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tiene una  $pK_a$  más alta que la forma de base libre del compuesto.

Cuando un compuesto de la invención es un ácido (contiene una porción ácida), una sal deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primaria, secundaria y terciaria, y aminas cíclicas, tales como *N*-metil-D-glucamina, dietilamina, isopropilamina, trimetilamina, etilendiamina, diciclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperazina, así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Ciertos de los compuestos de la invención pueden formar sales con uno o más equivalentes de un ácido (si el compuesto contiene una porción básica) o una base (si el compuesto contiene una porción ácida). La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas de sal estequiométricas y no estequiométricas.

Los compuestos de la invención que tienen tanto una básica como una porción ácida pueden estar en forma de zwitteriones, sal ácida de adición del resto básica o sales básicas del resto ácida.

La presente invención también proporciona la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención.

Para solvatos de los compuestos de fórmula (I), incluyendo solvatos de sales de los compuestos de fórmula (I), que están en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables se

pueden formar en el que las moléculas del disolvente son incorporadas en la redícula cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y EtOAc, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la redícula cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que es incorporado en la redícula cristalina normalmente se refieren como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos esos solvatos, particularmente hidratos. Cabe entender que el término "una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, o hidrato del mismo" abarca una sal de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), un hidrato de un compuesto de fórmula (I), un hidrato de una sal de un compuesto de fórmula (I), y un hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

Debido a que los compuestos de fórmula (I) han de usarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos un 60 % pura, muy adecuadamente al menos un 75 % pura y preferentemente al menos un 85 %, especialmente al menos un 98 % pura (los % son en peso para una base en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden usarse para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

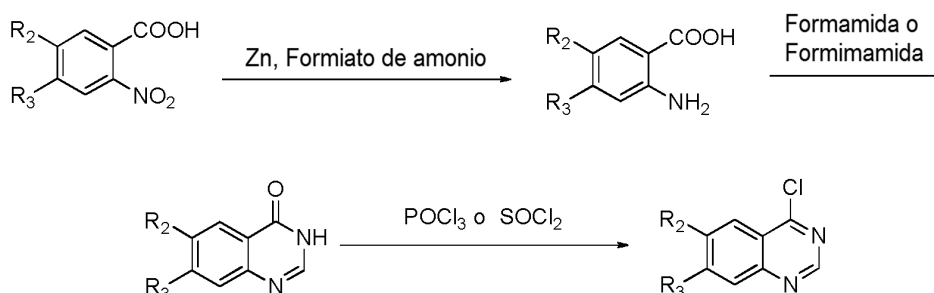
### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis ilustrados en los siguientes esquemas o recurriendo al conocimiento de un experto en química orgánica. Las síntesis proporcionadas en estos esquemas son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una diversidad de diferentes grupos sustituyentes utilizando precursores apropiados, que son adecuadamente protegidos si es necesario, para lograr compatibilidad con las reacciones descritas en el presente. La desprotección posterior, en el que es necesaria, da compuestos de la naturaleza generalmente descrita. Aunque los esquemas se muestran con compuestos sólo de fórmula (I), son ilustrativos de procedimientos que pueden usarse para hacer los compuestos de la invención.

Los intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes como sales. Por lo tanto, en referencia a intermedios, la frase "compuesto o compuestos de fórmula (número)" significa un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

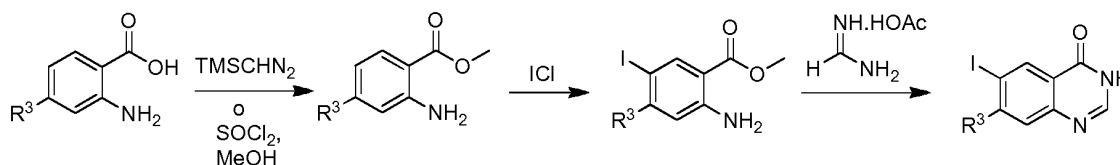
Los intermedios de 4-cloroquinazolina pueden ser de ácido nitrobenzoico apropiadamente funcionalizado por reducción del grupo nitro a una anilina seguido por condensación con formamida o formimamida y ciclación a la 4-quinazolinona. La conversión a la cloroquinazolina se puede lograr con  $\text{POCl}_3$  o  $\text{SOCl}_2$  a temperaturas elevadas.

### ESQUEMA 1



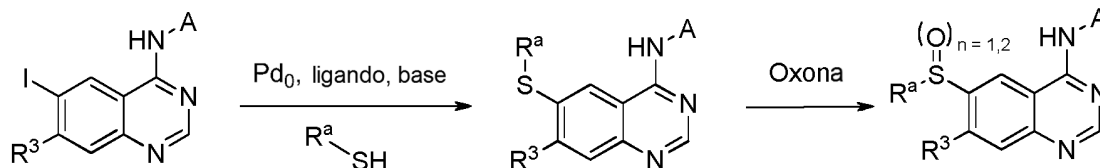
Las anilinas de partida adicionales pueden sintetizarse mediante ácidos benzoicos al proteger el ácido como un éster seguido por halogenación. La reacción con formimamida después proporciona la quinazolinona que después puede convertirse a la 4-cloroquinazolina como en el esquema 1.

### Esquema 2



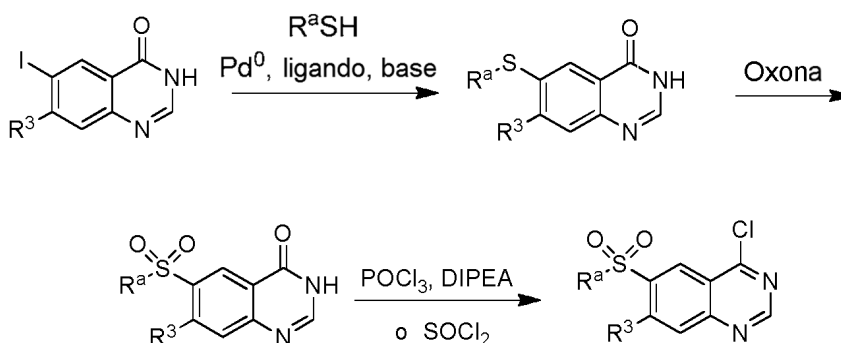
El acoplamiento catalizado por paladio de las yodoquinazolinas con tioles puede proporcionar 6-alkiltioquinazolinas que podrían ser productos finales, o incluso sometidos a oxidación con Oxona para dar los productos finales de sulfona correspondientes. Los sulfoxidos también se pueden obtener por esta vía a través del monitoreo cuidadoso de la reacción. Además, cualquier sulfuro en  $\text{R}^3$  puede oxidarse a sulfonas de esta manera.

Esquema 3



La sustitución en C6 también puede ser instalada antes de la instalación del resto "A". Un acoplamiento catalizado con paladio de un tiol con la 6-yodoquinazolona puede proporcionar un sulfuro que posteriormente puede ser oxidado a la sulfona. La cloración con POCl<sub>3</sub> o SOCl<sub>2</sub> puede dar la 4-cloroquinazolona.

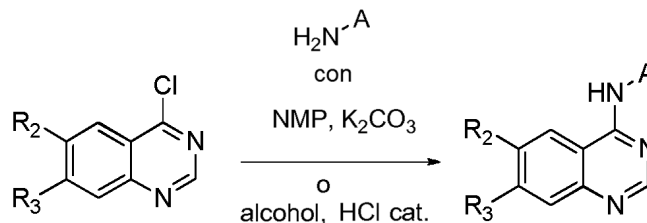
Esquema 4



5

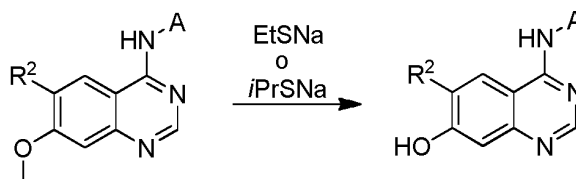
Las anilinas/aminas pueden hacerse reaccionar con 4-cloro-quinazolinas en condiciones básicas o ácidas para proporcionar 4-aminoquinazolinas, que podrían ser compuestos finales o usarse como intermedios para la síntesis adicional.

Esquema 5



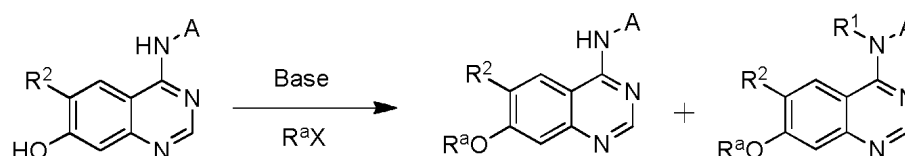
10 Las 7-hidroxiquinazolinas pueden sintetizarse por desalquilación de las 7-metoxiquinazolinas con un alquiltiolato de sodio.

Esquema 6



15 La sustitución con alcoxi adicional en C7 puede instalarse por alquilación del 7-hidroxiquinazolina. En algunos casos, puede observarse la alquilación de la amina secundaria. Cuando se usan halogenoalquilaminas Boc-protégidas, una etapa posterior con tratamiento de HCl es necesario para remover el grupo Boc-protégido.

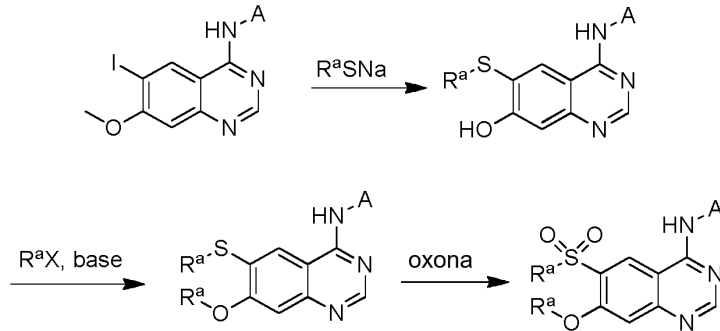
Esquema 7



En casos seleccionados, el sulfuro en C6 se puede instalar mientras se desalquila metoxiquinazolina de C7 con el alquiltiolato de sodio apropiado. El producto final se puede obtener después de la alquilación del hidroxilo de C7

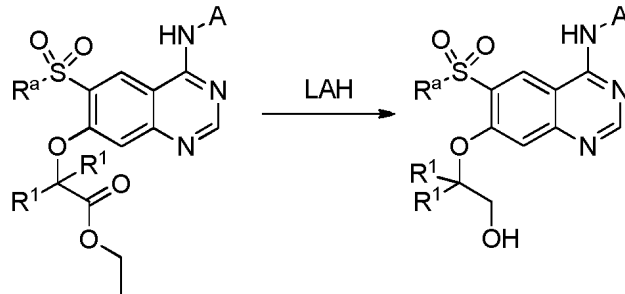
resultante y oxidación a la sulfona.

Esquema 8



Las cadenas de hidroxietilo sustituidas en C7 pueden ser accedidas a través de la reducción de un éster que fue instalado como en el esquema 8.

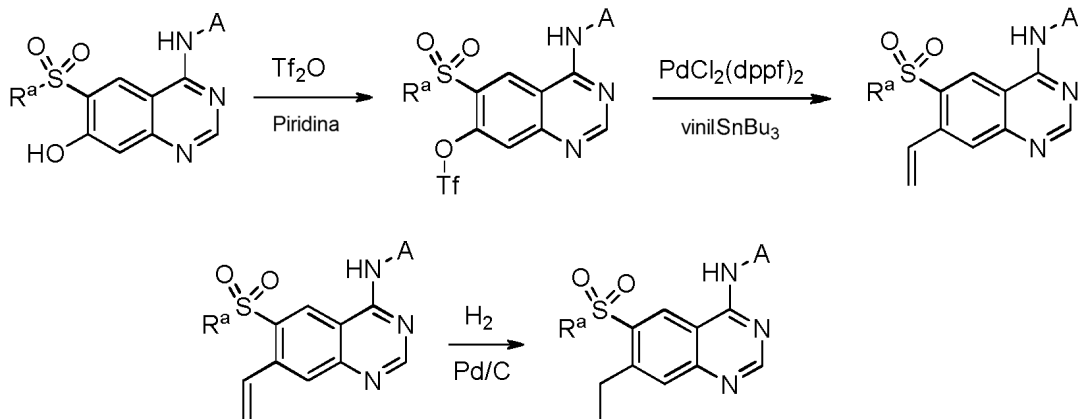
Esquema 9



5

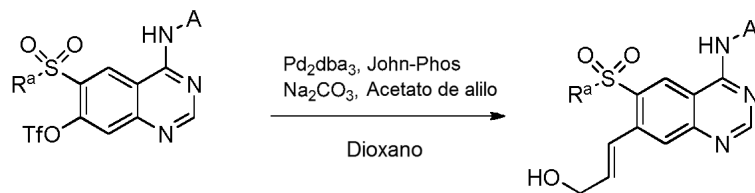
La 7-etilquinazolina se puede sintetizar por un acoplamiento de Stille con el triflato C7 para proporcionar el etilbenzeno seguido de hidrogenólisis.

Esquema 10



Alternativamente, el triflato puede someterse a reacción catalizada con paladio para instalar el alcohol alílico.

Esquema 11

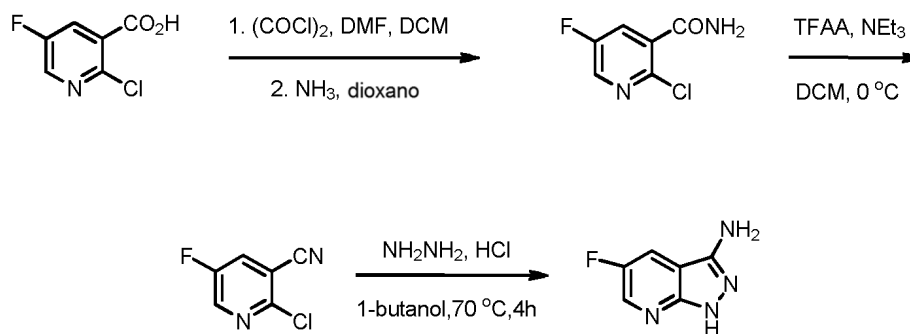


10

5-Fluoro-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-3-amina puede sintetizarse a partir de ácido 2-cloro-5-fluoro-3-piridincarboxílico. La formación del cloruro de acilo seguido por la adición de amoníaco puede proporcionar la amida que puede

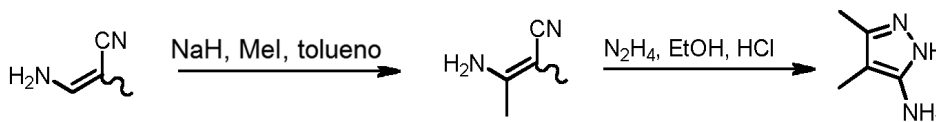
convertirse posteriormente al nitrilo. El tratamiento con hidrazina puede proporcionar el azaindazol.

Esquema 12



3,4-Dimetil-1H-pirazol-5-amina se puede sintetizar por alquilación de 3-amino-2-metilacrilonitrilo seguido de una ciclación con hidrazina.

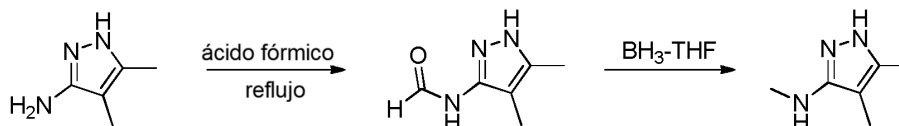
Esquema 13



5

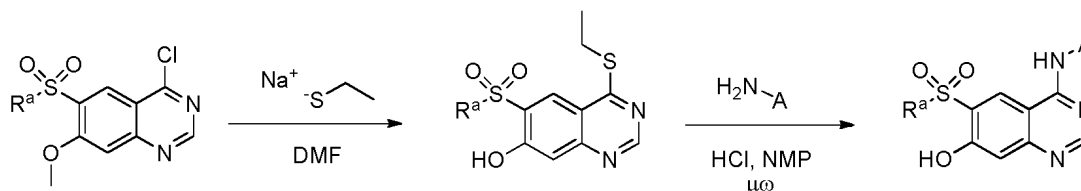
La pirazolamina puede metilarse adicionalmente por reacción con ácido fórmico seguido de reducción con borhidruro.

Esquema 14



10 Los grupos "A" pueden instalarse a través de un intermedio de sulfuro C4. El tratamiento de las 4-cloro-7-metoxiquinazolinas con etanotiolato de sodio proporciona 4-etilsulfuro-7-hidroxiquinazolinas. Estos intermedios de 4-alkiltio-quinazolina pueden tratarse directamente con un exceso de amina (A-NH<sub>2</sub>) en condiciones de microondas ácidas para proporcionar productos finales. Alternativamente, los intermedios se pueden alquilar a R<sup>3</sup> para dar los éteres hidroxietílicos antes de someterse a reacción con amina (A-NH<sub>2</sub>).

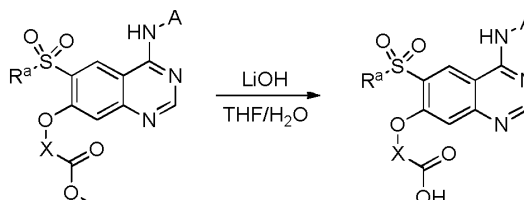
Esquema 15



15

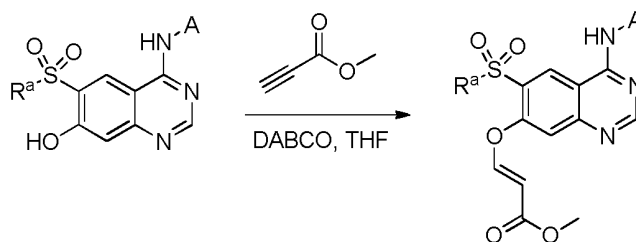
La hidrólisis de ésteres a ácidos carboxílicos (en cadenas laterales de R<sup>3</sup>) pueden llevarse a cabo con LiOH (X = cualquier cadena de alquilo).

Esquema 16



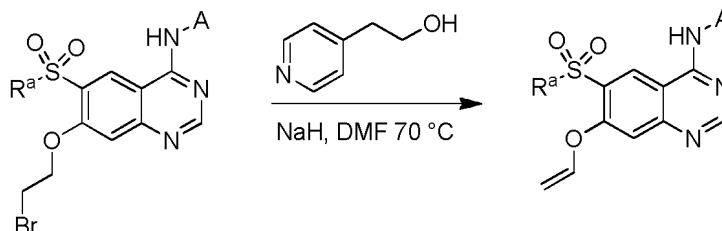
La reacción directa de un fenol R<sup>3</sup> con acrilato proporciona un éster insaturado.

Esquema 17



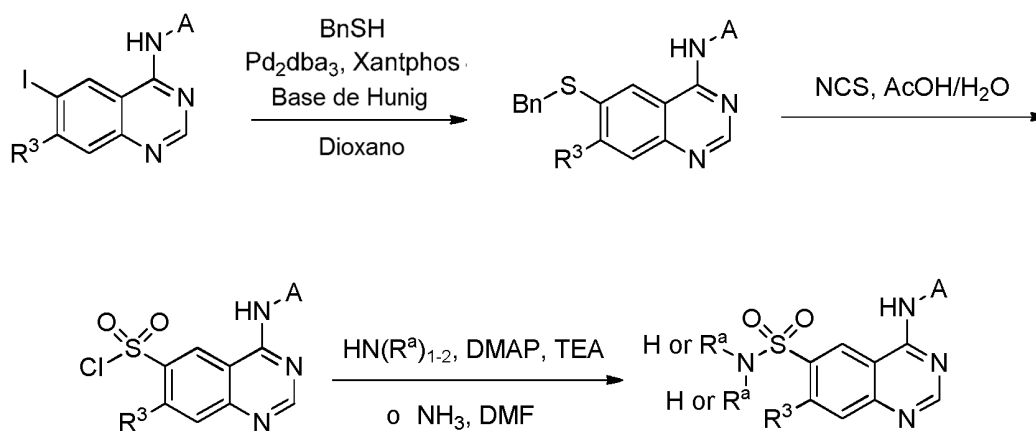
La eliminación de un bromuro de alquilo en condiciones térmicas proporciona éter vinílico.

Esquema 18



- 5 Las sulfonamidas pueden obtenerse a través de cloruro de sulfonilo. La formación del tioéter bencílico por una reacción catalizada por paladio en la 6-yodoquinazolina seguido por el tratamiento con NCS bajo condiciones ácidas proporciona el cloruro de sulfonilo. El tratamiento con una amina o amoniaco da la sulfonamida.

Esquema 19



- 10 Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por RIP2 quinasa, particularmente, uveítis, síndrome febril asociado con enzima convertidora de interleucina-1 (ICE, también conocida como Caspasa-1), dermatitis, lesión aguda de pulmón, diabetes mellitus tipo 2, artritis (específicamente artritis reumatoide), trastornos intestinales inflamatorios (tales como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extra-intestinal, prevención de lesión de reperfusión por isquemia en órganos sólidos (específicamente el riñón) en respuesta a isquemia inducida por cirugía cardíaca, trasplante de órganos, sepsis y otros ataques, enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no provocada por el alcohol, esteatohepatitis provocada por el alcohol y hepatitis autoinmune), enfermedades alérgicas (tales como asma), reacciones a trasplantes (tales como enfermedad de injerto *versus* hospedero), enfermedades autoinmunes (tales como lupus eritematoso sistémico, y esclerosis múltiple), y trastornos granulomatosos (tales como sarcoidosis, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegner y enfermedad pulmonar intersticial).

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de uveítis, fiebre de ICE, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener y sarcoidosis.

El tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por RIP2 quinasa, o en forma más amplia, tratamiento de enfermedades inmunomediadas incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, prevención de rechazo de trasplante y similares, puede lograrse usando un compuesto de la presente invención como un monoterapia, o en terapia de combinación doble o múltiple, particularmente para el tratamiento de casos refractarios, tal como en combinación con otros agentes anti-inflamatorios y/o anti-TNF, que pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces como se conoce en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con corticosteroides y/o agentes anti-TNF para tratar síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano; o en combinación con agentes biológicos anti-TNF u otros agentes biológicos anti-inflamatorios para tratar enfermedad de Crohn; o en combinación con 5-ASA (mesalamina) o sulfasalazina para tratar colitis ulcerativa; o en combinación con corticosteroides de dosis baja y/o metotrexato para tratar granulomatosis de Wegener o sarcoidosis o enfermedad pulmonar intersticial; o en combinación con un Wegener (por ejemplo anti-TNF, anti-IL-6, etc.) para tratar artritis reumatoide; o en combinación con anti-IL6 y/o metotrexato para tratar fiebre de ICE.

Los ejemplos de agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen corticosteroides, particularmente corticosteroides de dosis baja (tales como Deltasone<sup>®</sup> (prednisona)) y agentes biológicos anti-inflamatorios (tales como Acterna<sup>®</sup> (anti-IL6R mAb) y Rituximab<sup>®</sup> (anti-CD20 mAb)). Los ejemplos de agentes anti-TNF adecuados incluyen agentes biológicos anti-TNF (tales como Enbrel<sup>®</sup> (etanercept)), Humira<sup>®</sup> (adalimumab), Remicade<sup>®</sup> (infliximab) y Simponi<sup>®</sup> (golimumab)).

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. La presente invención específicamente proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa, por ejemplo las enfermedades y trastornos mencionados aquí; de manera más específica, para usarse en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de RIP2 quinasa.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa, por ejemplo las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

Una cantidad "terapéuticamente efectiva" significa aquella cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para efectuar tratamiento, como se define en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que necesita el mismo, es suficiente para modular o inhibir la actividad de RIP2 quinasa de tal manera que una condición de enfermedad que es mediada por esa actividad es reducida, aliviada o prevenida. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (pIC<sub>50</sub>), eficiencia (EC<sub>50</sub>), y la vida media biológica del compuesto particular), condición de enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero sin embargo puede ser rutinariamente determinada por un experto en la técnica. Asimismo, la duración del tratamiento y el período de administración (período entre dosis y el tiempo de las dosis, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variarán de acuerdo con la identidad del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, características farmacéuticas), enfermedad o trastorno y su severidad y la composición específica y procedimiento que se están usando, pero sin embargo puede ser determinado por un experto en la materia.

"Tratar" o "tratamiento" se entiende que significa al menos la mitigación de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los procedimientos de tratamiento para mitigación de una enfermedad o trastorno incluyen el uso de los compuestos en la presente invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo para prevención, retardo, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad o trastorno mediado. Las enfermedades y trastornos específicos que pueden ser particularmente susceptibles al tratamiento usando un compuesto de la presente invención se describen en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral, transdérmica o por inhalación, y es normalmente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente ya sea inhalada a través de la boca o a través de los pasajes nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel.

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que un número de dosis se administran a intervalos variables de tiempo durante un período dado. Por ejemplo, las



dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logra el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y vida media, que pueden ser determinadas por el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de dichos regímenes se administran, para un compuesto de la invención dependen de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado, la severidad de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado, la edad y condición física del paciente que está siendo tratado, la historia médica del que ha de ser tratado, la naturaleza de terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajuste dada una respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que cambien las necesidades del paciente individual.

Para su uso en terapia, los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en una composición farmacéutica antes de administrarse a un paciente. En consecuencia, la invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma volumétrica en el que una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se puede extraer y después dar al paciente tal como con polvos, jarabes y soluciones para inyección. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, puede administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo). Cuando se prepara en una forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente pueden comprender además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando son mezclados de tal manera que las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones quedarían por resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables se evitan. Además, cada excipiente desde lego debe ser pureza suficientemente alta para hacerla farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente se formularán en una forma de dosificación adaptada para administrarse al paciente por la vía de administración deseada. Las formas de dosificación convencionales incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, saquitos y obleas; (2) administración parenteral tal como soluciones, suspensiones y polvos para reconstitución estériles; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizados, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la dosificación particular escogida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden escoger para una función particular que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden escoger por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden escoger por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden escoger por su capacidad para facilitar portar o transportar el compuesto o compuestos de la invención una vez administrado al paciente de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden escoger por su capacidad para incrementar el acatamiento del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, llenadores, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, resbalantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de cobertura de sabor, agentes colorantes, agentes anti-formadores de torta, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, agentes tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir más de una función y pueden servir funciones alternativas dependiendo cuánto del excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la

formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y habilidad en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para usarse en la invención. Además, hay un número de recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook de Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook de Pharmaceutical Excipients (La American Pharmaceutical Association [Asociación Farmacéutica Norteamericana] y la Pharmaceutical Press [Prensa Farmacéutica]).

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida tal como una tableta o cápsula que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y llenadores adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral puede comprender además un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa, ácido alginico, y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

## 25 Ejemplos y ejemplos de referencia

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. No se pretende que estos ejemplos limiten el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar una guía al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones, y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin apartarse de la esencia y alcance de la invención.

La invención también incluye varias formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I). Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede ser independientemente reemplazado por un átomo de deuterio. Un experto en la materia sabrá ahora sintetizar formas deuteradas de los compuestos de la fórmula (I). Por ejemplo, grupos alquilo de pirazol deuterados o alquil-tioquinazolinas o alquil-sulfoniloquinazolinas deuteradas pueden prepararse por técnicas convencionales (véase, por ejemplo: de acuerdo con el procedimiento de preparación 7 usando yodometano- $d_3$ , disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Cat. N.º 176036, o el procedimiento del esquema 13 usando metano- $d_3$ -tiol, Cat. N.º 614904, respectivamente). El uso de dichos compuestos permitirá la preparación de compuestos de la fórmula (I) en la cual varios átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de deuterio. La sustitución de halógeno en el núcleo de quinazolina también puede ser convertida a la forma deuterada mediante un intercambio de halógeno de litio seguido por extinción con MeOH- $d_4$ .

Los nombres para el intermedio y compuestos finales descritos en el presente documento se generaron usando el programa de nombramiento con software ACD/Name Pro V6.02 disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14º Piso, Toronto, Ontario, Canadá, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) o el programa de nombramiento en ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0, como parte de ChemBioDraw Ultra, disponible de CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 E.U.A. ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)). Los expertos en la técnica apreciarán que cada programa de nombramiento puede generar un nombre diferente para el mismo grupo/porción químico estructuralmente representado, por ejemplo,



50 puede nombrarse como un *terc*-butilsulfonylo o como un grupo/resto (1,1-dimetiletil)sulfonylo. Además, los expertos en la materia apreciarán que en ciertos casos este programa nombrará un compuesto estructuralmente representado como un tautómero de ese compuesto. Cabe entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto estructuralmente representado pretende abarcar todos los tautómeros de dichos compuestos y cualesquiera mezclas de tautómeros de los mismos.

En las siguientes descripciones experimentales, pueden usarse las siguientes abreviaturas:

ES 2 615 749 T3

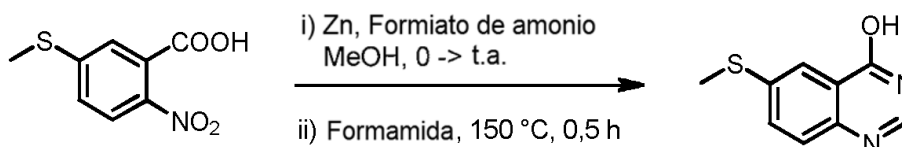
Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	Acuoso
Salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> o DCM	cloruro de metileno
CH <sub>3</sub> CN o MeCN	acetonitrilo
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	metilamina
d	Día
DCE	1,2-dicloroetano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
equiv	equivalentes
Et	etilo
Et <sub>3</sub> N o TEA	trietilamina
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOAc	acetate de etilo
h, hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilironio
HCl	ácido clorhídrico
ICl	monocloruro de yodo
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	<i>N',N'</i> -diisopropiletilamina
KOt-Bu	ter-butóxido de potasio
CLEM	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masa
LiHDMS	hexametildisilazida de litio
Me	Metilo
MeOH o CH <sub>3</sub> OH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
EM	espectro de masa
μw	Microondas
NaBH <sub>4</sub>	borhidruro de sodio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	Hidracina
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NiCl <sub>2</sub> •6H <sub>2</sub> O	cloruro de níquel (II) hexahidratado
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Ph	Fenilo
POCl <sub>3</sub>	cloruro de fosforilo
t.a.	temperatura ambiente
sat.	Saturado
SPE	extracción de fase sólida

(continuación)

Abreviatura	Significado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
t <sub>R</sub>	tiempo de retención

## Preparación 1

## 6-(metiltio)-4(1H)-quinazolinona



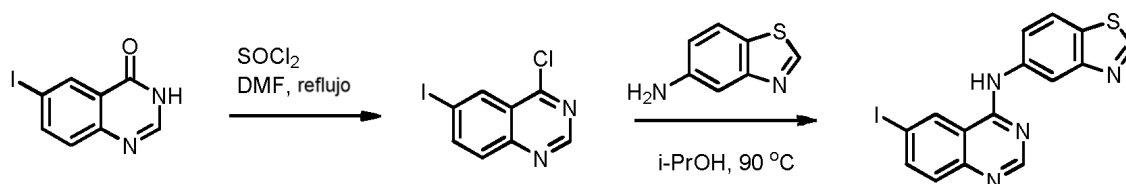
10

15

20

Ácido 5-(metiltio)-2-nitrobenzoico (1,0 g, 4,7 mmol), zinc (1,8 g, 28 mmol), y MeOH (38 ml) se purgaron con nitrógeno durante 10 min y se enfriaron a 0 °C. Formiato de amonio (2,96 g, 46,9 mmol) se añadió en varias porciones y la reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Después de 18 h, la reacción blanca lechosa se diluyó con acetona y se filtró. El sólido se recogió y se colocó en un matraz de fondo redondo con formamida (9,35 ml, 235 mmol). La reacción se calentó a 150 °C durante 30 min. Después de enfriarse a t.a., la mezcla se dividió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5x). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 350 mg de producto bruto que se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP-1, 100 % de EtOAc) para dar 120 mg de material puro. La capa acuosa se extrajo nuevamente con 15 % de MeOH/EtOAc (3x). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 4 g de formamida y producto deseado. El producto bruto se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP-1, 100 % de EtOAc) que retiró el ~35 % de la formamida. La cromatografía se repitió (2x) para dar producto puro (100 mg) que se combinó con los 120 mg anteriores para proporcionar 6-(metiltio)-4(1H)-quinazolinona (215 mg, 1,12 mmol, 23,9 % de rendimiento). EM (m/z) 193 (M+H<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,29 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 2,57 (s, 3H)

## Preparación 2

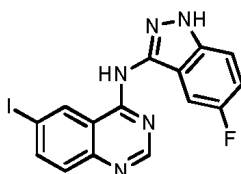
*N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinazolinamina

Etapa 1. 4-cloro-6-yodoquinazolinona: 6-yodo-4(1H)-quinazolinona (10 g, 37 mmol) se pesó en un matraz de 250 ml. Cloruro de tionilo (100 ml, 1,4 mmol) y DMF (0,5 ml, 6,5 mmol) se añadieron para dar una suspensión color gris. La mezcla se calentó a reflujo. El calentamiento se continuó durante 6 h y después la mezcla se enfrió sobre un baño de hielo durante 1 h. Un sólido amarillo se precipitó y se recogió por filtración para dar 8,6 g (77 %) del compuesto del título.

30

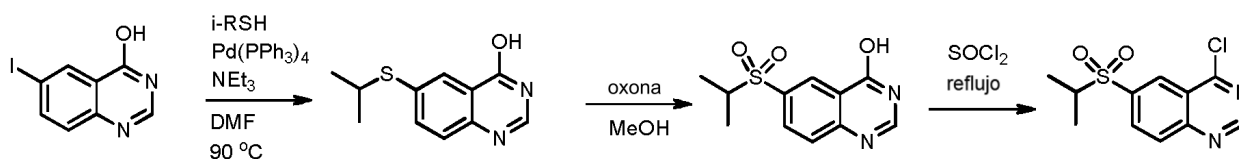
Etapa 2. *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinazolinamina: A una solución de 4-cloro-6-yodoquinazolinona (2,60 g, 8,95 mmol) en isopropanol (60 ml) se añadió 1,3-benzotiazol-5-amina (1,479 g, 9,85 mmol). La mezcla después se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C. La reacción se completó en 30 min, y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Un sólido amarillo se precipitó y se filtró y se secó para proporcionar 3,6 g (91 %) del compuesto del título.

El siguiente intermedio, *N*-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-yodo-4-quinazolinamina, se hizo de la misma manera:



## Preparación 3

## 4-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonyl]quinazolina



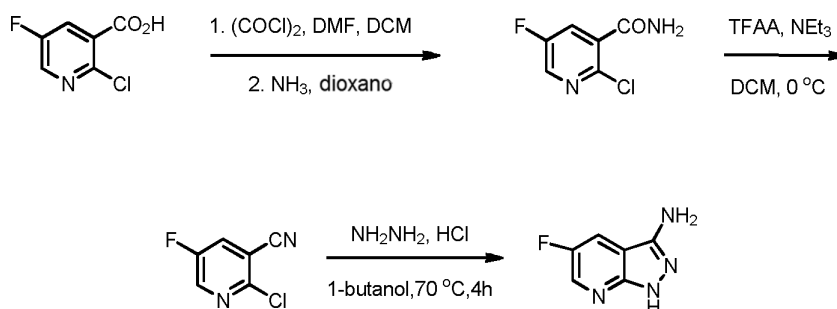
5 Etapa 1. 6-[(1-metiletil)tio]-4(1H)-quinazolinona: A una solución de 6-yodo-4(1H)-quinazolinona (3,0 g, 11,0 mmol), 2-propanotiol (1,1 ml, 12,1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4,6 ml, 33,1 mmol) en DMF (40 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,27 g, 1,10 mmol) en nitrógeno. La solución se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y DMF se retiró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 6-[(1-metiletil)tio]-4(1H)-quinazolinona (1,8 g, 7,4 mmol, 67 % de rendimiento). EM (m/z): 221(M+H).

10 Etapa 2. 6-[(1-metiletil)sulfonyl]-4(1H)-quinazolinona: 6-[(1-Metiletil)tio]-4(1H)-quinazolinona (500 mg, 2,27 mmol) se disolvió en MeOH y agua. Después, se añadió oxona (2,8 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró. La solución se concentró y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (empezando con 100 % de EtOAc a una mezcla de 20 % de EtOAc con 80 % de NH<sub>4</sub>OH al 10 % en IPA). El material recolectado se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 700 mg de producto con 70 % de pureza. EM (m/z): 253 (M+H).

15 Etapa 3. 4-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonyl]quinazolina: 6-[(1-Metiletil)tio]-4(1H)-quinazolinona (0,20 g, 0,91 mmol), DMF (0,1 ml) y cloruro de tionilo (5 ml) se colocaron en un tubo sellado y se calentaron a 85 °C durante 5 h. CLEM mostró que el 85 % del material de partida se convirtió en producto. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,20 g de material bruto). EM (m/z): 271 (M+H).

## Preparación 4

## 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

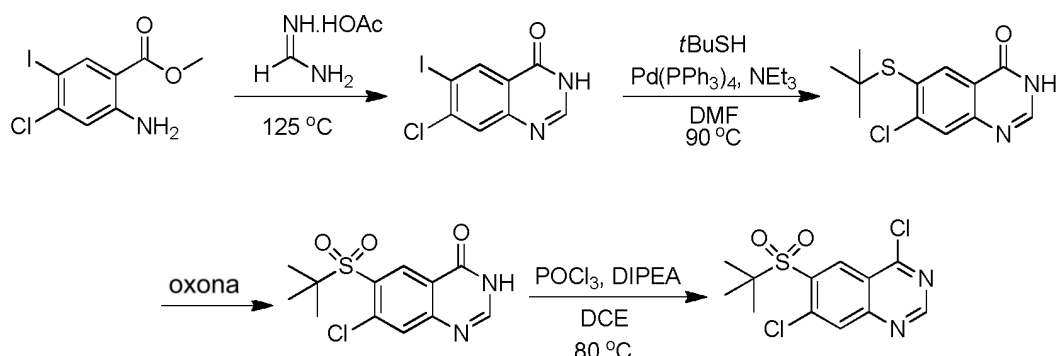


20 Etapa 1. 2-cloro-5-fluoro-3-piridincarboxamida: Ácido 2-cloro-5-fluoro-3-piridincarboxílico (20 g, 110 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml), y después DMF (88 µl, 1,1 mmol) se añadió a 0 °C. Después de la adición de DMF, cloruro de oxalilo (26 ml, 300 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, y se concentró al vacío. El líquido amarillo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (400 ml), se enfrió a 0 °C y NH<sub>3</sub> (gaseoso) (19,4 g, 1140 mmol) se hizo burbujear a través de la solución durante 30 min. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla blanca resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado como un sólido blanco (18 g, 89 % de rendimiento). EM (m/z) 175 (M+H<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,53 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

30 Etapa 2. 2-cloro-5-fluoro-3-piridincarbonitrilo: 2-Cloro-5-fluoro-3-piridincarboxamida (18 g, 102 mmol) se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml), y después Et<sub>3</sub>N (31 ml, 220 mmol) se añadió a 0 °C. Anhídrido trifluoroacético (TFAA) (16 ml, 110 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C. El material de partida de carboxamida blanca desapareció después de 20 min a 0 °C, indicando la terminación de la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y después se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac) saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a un residuo marrón. El residuo se purificó por cromatografía en columna (8 %-20 % de EtOAc/hexanos; columna de 330 g). Las fracciones recolectadas se combinaron y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido blanco (15 g, 96 % de rendimiento). EM (m/z) 157 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (dd, 1 H), 8,83 (d, 1 H).

40 Etapa 3. 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina: 2-Cloro-5-fluoro-3-piridincarbonitrilo (15,3 g, 98 mmol) se disolvió en 1-butanol (300 ml), y después se añadió hidrazina monohidrato (16,82 ml, 293 mmol), seguido por ácido clorhídrico (4 N en 1,4-dioxano) (0,244 ml, 0,977 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C durante 4 h, y el sólido cristalino amarillo resultante se recogió por filtración (12,5 g, 84 % de rendimiento). EM (m/z) 153 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,56 (s, 2 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 12,07 (s, 1 H).

## Preparación 5

6-(*tert*-butilsulfonyl)-4,7-dicloroquinazolina

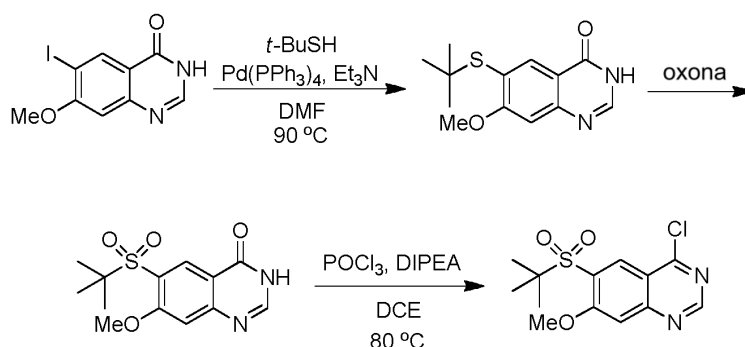
5 Etapa 1. 7-cloro-6-yodo-4(1H)-quinazolinona: Una solución de 2-amino-4-cloro-5-yodobenzoato de metilo (3,4 g, 10,9 mmol) e imidoformamida (3,4 g, 32,7 mmol) en 2-metoxietanol (15 ml) se agitó a 125 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y el residuo se suspendió en agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío (50 °C) para dar 3,2 g del compuesto del título (96 %). EM:  $m/z$ : 307 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Etapa 2. 7-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4(1H)-quinazolinona: A una solución de 6,7-bis[(1,1-dimetiletil)tio]-4(1H)-quinazolinona (500 mg, 1,6 mmol), 2-metil-2-propanotiol (162 mg, 1,8 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,68 ml, 4,9 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (189 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 0,37 g del compuesto del título (84 %). EM:  $m/z$ : 269 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapa 3. 7-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-4(1H)-quinazolinona: A una solución de 7-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4(1H)-quinazolinona (370 mg, 1,4 mmol) en THF (8 ml) y agua (2 ml) se añadió oxona (1,9 g, 3,0 mmol) y se agitó durante la noche. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso para neutralizar la solución a pH=7. La solución se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 0,30 g producto (rendimiento de 64 %). EM:  $m/z$ : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Etapa 4. 4,7-dicloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]quinazolina: A una solución de 7-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-4(1H)-quinazolinona (180 mg, 0,60 mmol), POCl<sub>3</sub> (0,22 ml, 2,39 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió DIPEA (0,52 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h y después se enfrió a t.a. El disolvente se retiró en alto vacío. El residuo se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se filtró y se concentró para usarse en la siguiente etapa (166 mg del compuesto del título). EM:  $m/z$ : 319 [M+H]<sup>+</sup>.

## Preparación 6

25 6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinazolina

30 Etapa 1. 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)-4(1H)-quinazolinona: A una solución de 6-yodo-7-(metiloxi)-4(1H)-quinazolinona (1,0 g, 3,3 mmol), 2-metil-2-propanotiol (0,36 g, 4,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,4 ml, 9,9 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,38 g, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 0,90 g del compuesto del título (93 %). EM:  $m/z$ : 265 [M+H]<sup>+</sup>.

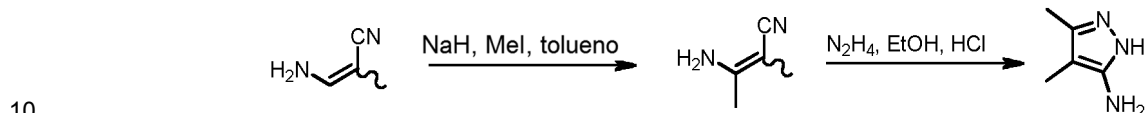
Etapa 2. 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4(1H)-quinazolinona: 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)-4(1H)-quinazolinona (900 mg, 3,4 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml), THF (10 ml) y agua (0,4 ml). Se añadió oxona (4,2 g, 6,8 mmol) y mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La solución se filtró, y el sólido se lavó con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH. El disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). 1,1 g del compuesto del título se recolectó con una pureza de 74 %. EM:m/z: 297,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 3. 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)quinazolina: 6-[(1,1-Dimetiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-4(1*H*)-quinazolinona (60 mg, 0,20 mmol) y POCl<sub>3</sub> (2 ml, 21,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentaron a 80 °C durante 4 h. La solución se dejó enfriar a t.a. POCl<sub>3</sub> se retiró bajo alto vacío. El residuo se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. EM:m/z: 315, 317 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación 7

##### 3,4-Dimetil-1*H*-pirazol-5-amina



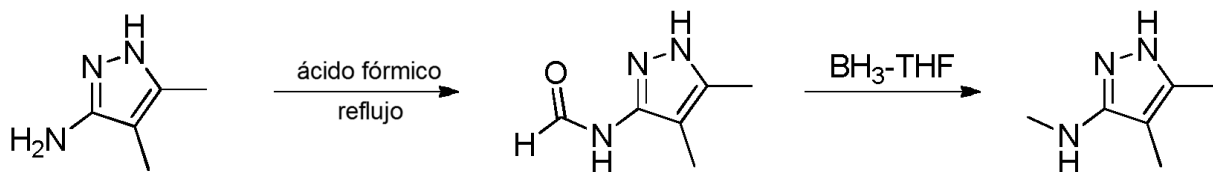
15 Etapa 1. 3-amino-2-metil-2-butenonitrilo: A una suspensión de NaH (11,7 g, 292 mmol) en tolueno (100 ml) a 30 °C se añadió una solución de (2*Z*)-3-amino-2-butenonitrilo (20 g, 244 mmol) en tolueno (400 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió yodometano (15,23 ml, 244 mmol) y la reacción se enfrió con agua fría para mantener una temperatura de 40 °C. La reacción después se enfrió a 30 °C y se agitó durante la noche. Un sólido anaranjado se formó y se recogió por filtración lavando con tolueno. El sólido se suspendió en agua (400 ml) y se agitó durante 1 h. Después, el sólido se filtró lavando con agua y se secó con aire durante 15 min, después se puso al vacío durante la noche (6,7 g, 29 %). La solución madre se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc para dar una solución bifásica con aceite mineral. Las capas se separaron y el EtOAc se retiró al vacío; el sólido resultante se recristalizó a partir de benceno para dar el compuesto del título (2,8 g, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 1,92 (s, 3 H) 6,12 (s a, 2 H); EM (m/z) 97 (M+H<sup>+</sup>).

20

25 Etapa 2. 3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina: A una solución de 3-amino-2-metil-2-butenonitrilo (1,0 g, 10,4 mmol) en etanol (10,4 ml) se añadió hidrazina (0,60 ml, 10,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 16 h abierto a la atmósfera. La reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 0-10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (710 mg, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,72 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 3,99 - 4,50 (m, 2 H) 10,72 - 11,07 (m, 1 H); EM (m/z) 112 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación 8

##### *N*,4,5-trimetil-1*H*-pirazol-3-amina

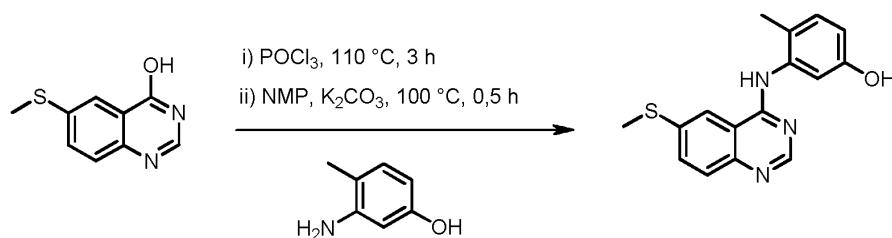


35 Etapa 1. (4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)formamida. Una mezcla de 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (1,92 g, 17,3 mmol) en ácido fórmico (10 ml) se agitó en nitrógeno a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido. CLEM (m/z): 140 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 2. *N*,4,5-trimetil-1*H*-pirazol-3-amina. Una mezcla de (4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)formamida (2,47 g, 17,7 mmol) y BH<sub>3</sub>·THF (53,1 ml de una solución 1,0 M en THF, 53,1 mmol) se agitó en nitrógeno a t.a. durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se extinguió con MeOH (adición gota a gota). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-7 % de MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, columna de 80 g para dar 0,70 g del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,27 - 11,36 (m, 1H), 4,56 (s a, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,71 (s, 3H); CLEM (m/z): 126 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 1**

## 4-metil-3-[[6-(metiltio)-4-quinazolinil]amino]fenol

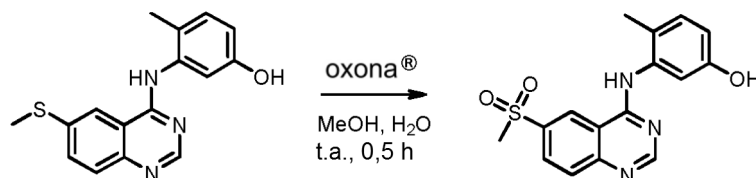


5 Una mezcla de 6-(metiltio)-4(1H)-quinazolinona (200 mg, 1,1 mmol) y oxiclورو de fósforo (5,0 ml, 53 mmol) se calentó a 110 °C durante 3 h. Se añadió tolueno y la reacción se concentró a sequedad. A 4-cloro-6-(metiltio)quinazolina bruta (249 mg, 1,18 mmol) en NMP (9,6 ml) se añadieron carbonato de potasio (490 mg, 3,5 mmol) y 3-amino-4-metilfenol (145 mg, 1,18 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 30 min, se enfrió a t.a., y se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se cargaron en seco sobre sílice y se sometió a

10 cromatografía (Biotage SP-1, 25 %-100 % de EtOAc/hexano) para dar 4-metil-3-[[6-(metiltio)-4-quinazolinil]amino]fenol (140 mg, 0,471 mmol, 39,9 % de rendimiento). EM (m/z) 298 (M+H<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,78 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

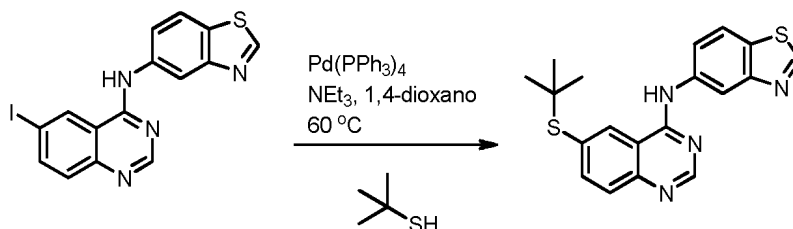
**Ejemplo de Referencia 2**

## 15 4-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinazolinil]amino]fenol



A una suspensión de 4-metil-3-[[6-(metiltio)-4-quinazolinil]amino]fenol (130 mg, 0,44 mmol) en MeOH (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió Oxona® (322 mg, 0,525 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 30 min y se concentró casi a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a sequedad para dar 4-metil-3-[[6-(metilsulfonil)-4-quinazolinil]amino]fenol puro (110 mg, 0,334 mmol, 76 % de rendimiento). EM (m/z) 330 (M+H<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

20

**Ejemplo 3***N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-quinazolinamina

Un matraz de microondas de 20 ml se cargó con *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinazolinamina (182 mg, 0,270 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31,2 mg, 0,027 mmol) y 2-metil-2-propanotiol (0,032 ml, 0,284 mmol). Después, el matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Después, se añadió 1,4-dioxano (10 ml) seguido de Et<sub>3</sub>N (0,25 ml, 1,794 mmol). La suspensión amarilla se salpicó con argón durante 5 min, después se selló y se calentó a 60 °C en un bloque de calentamiento. Después de 18 h, la reacción se enfrió a t.a. y se concentró directamente para dar un aceite rojo oscuro. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de 25 g SNAP, 0-15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones combinadas que contenían el producto deseado parecieron ser ~ 80 % puras.

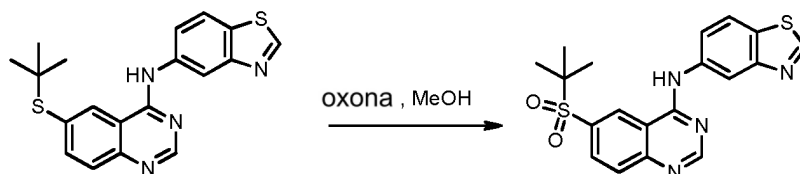
30

35



**Ejemplo 4**

*N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-4-quinazolinamina



5 Un matraz de microondas de 20 ml se cargó con *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinazolinamina (182 mg, 0,270 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (31,2 mg, 0,027 mmol) y 2-metil-2-propanotiol (0,032 ml, 0,284 mmol). Después, el matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Después, se añadió 1,4-dioxano (10 ml) seguido de Et<sub>3</sub>N (0,25 ml, 1,794 mmol). La suspensión amarilla se salpicó con argón durante 5 min, después se selló y se calentó a 60 °C en un bloque de calentamiento. Después de 18 h, la reacción se enfrió a t.a. y se concentró directamente para dar un aceite rojo oscuro. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de 25 g SNAP, 0-15 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones combinadas que contenían el producto deseado parecieron ser ~ 80 % puras.

Alternativamente, esta reacción puede realizarse en disolventes distintos de 1,4-dioxano, incluyendo DMF, y a temperaturas distintas de 60 °C como es apropiado para cada sustrato.

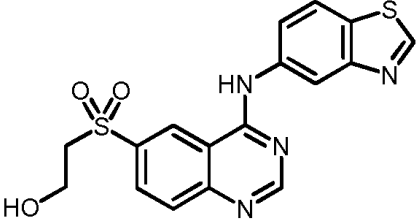
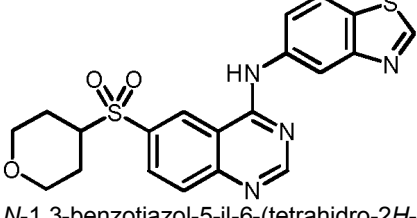
15 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-quinazolinamina (150 mg, 0,327 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) en un vial de escintilación de 20 ml. A esta solución rojo profundo se añadió oxona (300 mg, 0,488 mmol) y la reacción se agitó a t.a. Después de 1 h, la reacción se trató con 5 ml de (5:1 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub>) durante 5 min, después se vació en 50 ml de solución de bicarbonato acuoso saturado. La mezcla se diluyó con 50 ml de H<sub>2</sub>O y después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml x 3) y EtOAc (50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de 25 g SNAP, 0-8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 37 mg (26 %) del compuesto del título. EM (m/z) 399,1 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,65 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 - 8,28 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

Los compuestos seleccionados se purificaron por HPLC de fase inversa.

Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera:

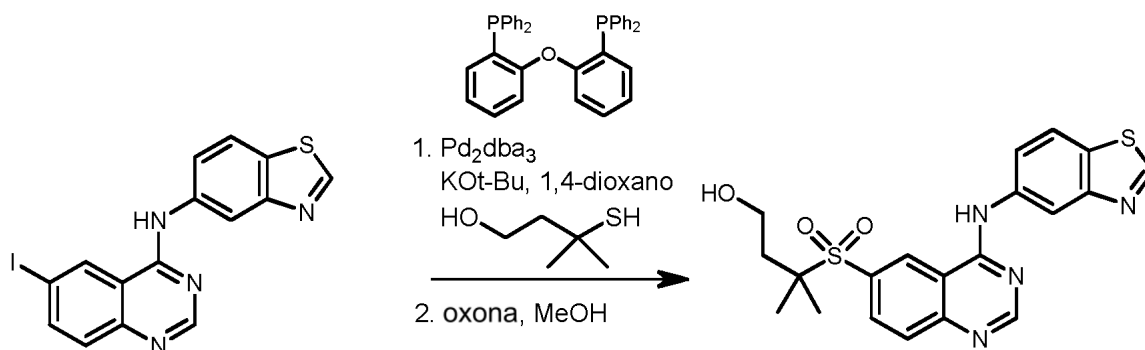
Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
5	<p>6-(<i>terc</i>-butilsulfonyl)-<i>N</i>-(5-fluoro-1<i>H</i>-indazol-3-il)quinazolin-4-amina</p>	401	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,34 (s, 9 H), 7,28 (td, <i>J</i> = 9,03, 2,15 Hz, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1 H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,97, 4,17 Hz, 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 1 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,34 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,25 (s a 1 H)	como en el Ej. 4
6	<p><i>N</i>-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-4-quinazolinamina</p>	385.1	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,64 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,14 - 8,29 (m, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 1H), 3,49 - 3,65 (m, 1H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).	como en el Ej. 4

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
7	 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinazolinil]sulfonyl]etanol	387	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,23 (s, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 2H), 7,39 (s a, 2H), 4,27 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 5,4, 3,4 Hz, 2H), 3,70 (t, 2H).	como en el Ej. 4
8	 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinazolinamina	427	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,62 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 - 8,27 (m, 2H), 7,89 - 8,07 (m, 2H), 4,94 - 5,07 (m, 1H), 4,09 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,2, 3,9 Hz, 2H), 3,58 - 3,74 (m, 1H), 3,18 (d, J = 5,3 Hz, 4H).	como en el Ej. 4

**Ejemplo 9**

N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinazolinamina



5

Etapa 1. 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinazolinil]tio]-3-metil-1-butanol: A una solución de N-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-4-quinazolinamina (202 mg, 0,500 mmol), 3-mercapto-3-metil-1-butanol (60 mg, 0,50 mmol), *tert*-butóxido de potasio (168 mg, 1,50 mmol) y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (27 mg, 0,05 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (46 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se salpicó con N<sub>2</sub> durante 10 min. La reacción se completó en 2 h. El disolvente se retiró y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 142 mg del compuesto del título (72 %). EM: *m/z*: 397 [M+H]<sup>+</sup>

10

El carbonato de cesio también se puede usar como la base en estas reacciones de acoplamiento. Un equivalente de trietamina también se puede añadir cuando la quinazolina de partida es una sal de HCl.

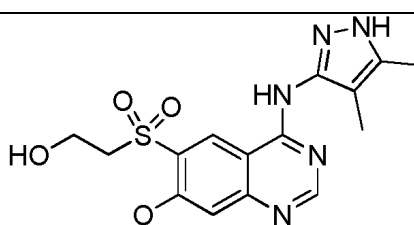
15

Etapa 2. 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinazolinil]sulfonyl]-3-metil-1-butanol: 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinazolinil]tio]-3-metil-1-butanol (140 mg, 0,35 mmol) y Oxona (434 mg, 0,71 mmol) se suspendieron en MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. En la filtración, la torta se lavó con MeOH y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 3-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinazolinil]sulfonyl]-3-metil-1-butanol (67 mg, 0,15 mmol, 42 % de rendimiento). EM: *m/z*: 429 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,66 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,30 (m, 2H), 7,89 - 8,07 (m, 2H), 4,58 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).

20

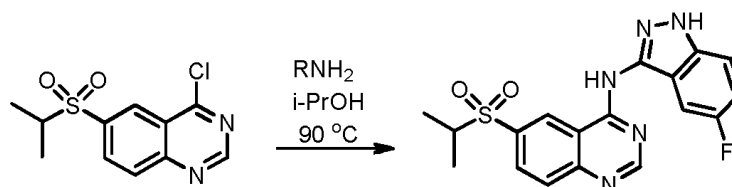
EtOH y agua (1:1) también pueden usarse como la mezcla de solvente.

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar:

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
10	 <p>2-((4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonyl)etanol</p>	378	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,95 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (t, J=5,68 Hz, 2 H), 3,93 - 3,97 (m, 2 H), 4,22 (s, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,15 (s a, 1 H)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> como base en la Etapa 1; EtOH/H <sub>2</sub> O como disolvente en la Etapa 2

**Ejemplo 11**

*N*-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-4-quinazolinamina

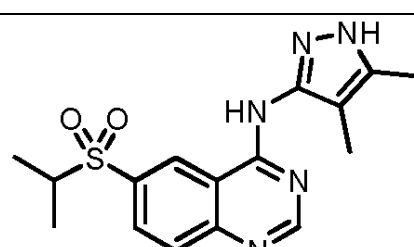
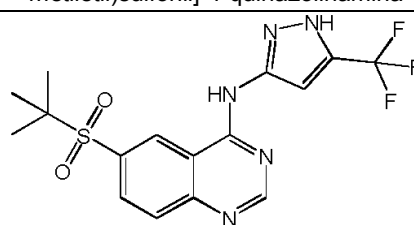


5

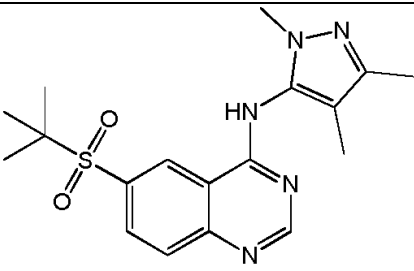
A una solución de 4-cloro-6-[(1-metiletil)sulfonyl]quinazolin-4-amina (100 mg, 0,37 mmol) en isopropanol (1 ml) se añadió 5-fluoro-1H-indazol-3-amina (56 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el material bruto se purificó por HPLC para dar 23 mg del compuesto del título. EM (m/z): 386 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,01 (s a, 1H), 9,19 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,58 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,29 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,65 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

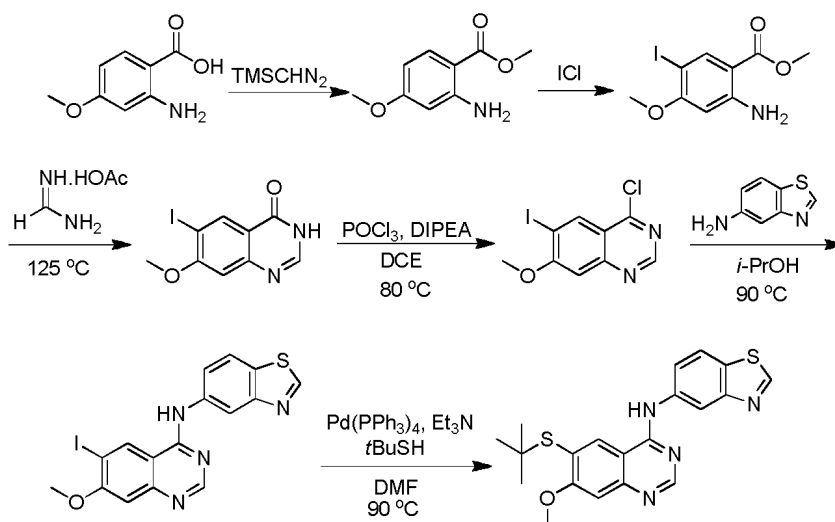
10

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente usando la amina comercial correspondiente. Los ejemplos 11 y 12 se neutralizaron con Et<sub>3</sub>N antes de ser concentrados por purificación. Algunas reacciones variaron en temperatura y disolvente.

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
12	 <p><i>N</i>-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-4-quinazolinamina</p>	346	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 12,31 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,53 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 6,60 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,81 ppm (s, 3 H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).	como en el Ej. 11
13	 <p>6-(<i>ter</i>-butilsulfonyl)-<i>N</i>-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina</p>	400	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,65 (s a, 1H), 11,70 (s a, 1H), 8,42 - 9,17 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 6,79 (s a, 1H), 1,30 (s, 9H)	como en el Ej. 11 usando 1,4-dioxano como solvente

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
14	 6-( <i>ter</i> -butilsulfonyl)- <i>N</i> -(1,3,4-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)quinazolin-4-amina	374	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,38 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,34 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,34 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,32 (s, 9H)	como en el Ej. 11 usando 1,4-dioxano como disolvente a 150 °C

**Ejemplo 15***N*-(6-(*ter*-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina

5

Etapa 1. 2-Amino-4-metoxibenzoato de metilo: A una solución de ácido 2-amino-4-(metiloxi) benzoico (5 g, 30 mmol) en MeOH (30 ml) y tolueno (60 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (30 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y el disolvente se retiró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 15 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar 4,2 g del compuesto del título (74 %). EM: *m/z*: 182 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Etapa 2. 2-Amino-5-yodo-4-metoxibenzoato de metilo: 2-Amino-4-(metiloxi) benzoato de metilo (3,78 g, 20,86 mmol) se disolvió en 25 ml de agua, 15 ml de etanol y 2,2 ml de HCl concentrado. Una solución de ICl (1,1 ml, 21,9 mmol) en 3,8 ml de HCl concentrado y 14 ml de agua a 5 °C se añadió a la solución de anilina. La reacción se agitó durante la noche y después se filtró para obtener 6,9 g de un sólido marrón claro. EM: *m/z*: 308 [M+H]<sup>+</sup>

15

Etapa 3. 6-yodo-7-metoxiquinazolin-4(1*H*)-ona: Una solución de 2-amino-5-yodo-4-(metiloxi)benzoato de metilo (2 g, 6,5 mmol) y imidoformamida (2,0 g, 19,5 mmol) en 2-metoxietanol (15 ml) se agitó a 125 °C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se suspendió en agua y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío (50 °C) para dar 2,1 g del compuesto del título (96 % puro). EM: *m/z*: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Etapa 4. 4-cloro-6-yodo-7-(metiloxi)quinazolina: 6-Yodo-7-(metiloxi)-4(1*H*)-quinazolinona (2,0 g, 6,6 mmol), POCl<sub>3</sub> (3,1 ml, 33,1 mmol) y DIPEA (6,9 ml, 40 mmol) se combinaron en DCE (50 ml) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h, seguido por calentamiento a 70°C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. Un sólido amarillo se precipitó. El sólido se filtró. La solución se concentró y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Las porciones sólidas se combinaron para obtener 2,0 g del compuesto del título (88 %). EM: *m/z*: 321 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Etapa 5. *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-7-(metiloxi)-4-quinazolinamina: A una solución de 4-cloro-6-yodo-7-(metiloxi)quinazolina (2,0 g, 5,4 mmol) en isopropanol (30 ml) se añadió 1,3-benzotiazol-5-amina (1,2 g, 8,1 mmol). La suspensión se calentó en un baño de aceite a 90 °C (precalentado). La mezcla de reacción se agitó a esta

temperatura durante 30 min. Un sólido amarillo precipitado como la mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. El sólido se filtró para proporcionar 2,1 g del compuesto del título (77%, 93 % puro). EM:  $m/z$ : 471  $[M+H]^+$ .

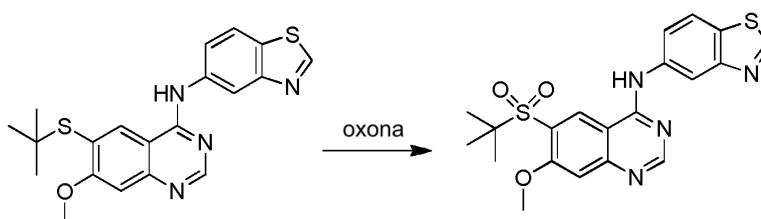
5 Etapa 6. *N*-(6-(*ter*-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina: A una solución de *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-7-(metiloxi)-4-quinazolinamina (2,1 g, 4,5 mmol), 2-metil-2-propanotiol (483 mg, 5,35 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,9 ml, 13,4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (516 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 .. La mayor parte de DMF se retiró al vacío. El material bruto se trituró con MeOH. El sólido rojo se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 1,7 g del compuesto del título como un sólido blanquecino (96 %). EM:  $m/z$ : 397  $[M+H]^+$ .

El siguiente compuesto, *N*-(6-(isopropiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (se usó sólo como un intermedio y no se sometió para prueba contra RIP2 quinasa), se hizo de una manera similar:



### Ejemplo 16

*N*-(6-(*ter*-butilsulfonyl)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina

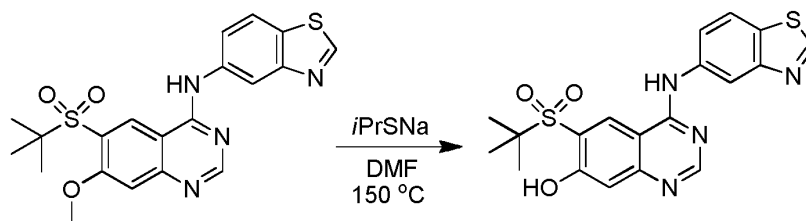


15 A una solución de *N*-(6-(*ter*-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (1,2 g, 2,5 mmol) en THF (20 ml) y agua (2 ml) se añadió Oxona (3,1 g, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 8 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a la mezcla de reacción para ajustar el pH~7, La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 530 mg del compuesto del título (19 %). EM:  $m/z$ : 429  $[M+H]^+$ ; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,34 (s, 9 H), 4,01 (s, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,80, 1,78 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J* = 1,78 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

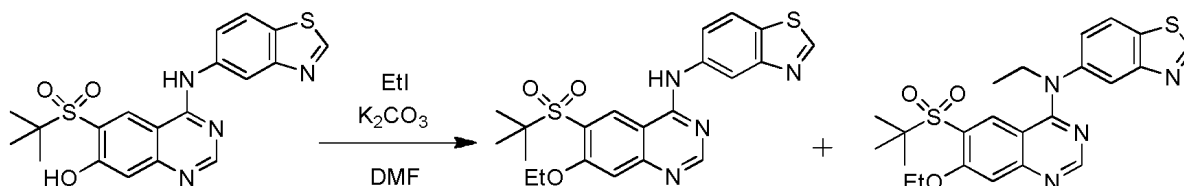
20

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar:

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
17	<p><i>N</i>-(6-(isopropilsulfonyl)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-amina</p>	415	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,23 (d, <i>J</i> = 6,82 Hz, 6 H), 3,79 (dt, <i>J</i> = 13,71, 6,66 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 7,43 (s, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1 H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1 H), 8,63 (d, <i>J</i> = 13,39 Hz, 2 H), 9,14 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,56 (s a, 1 H).	como en el Ej. 16

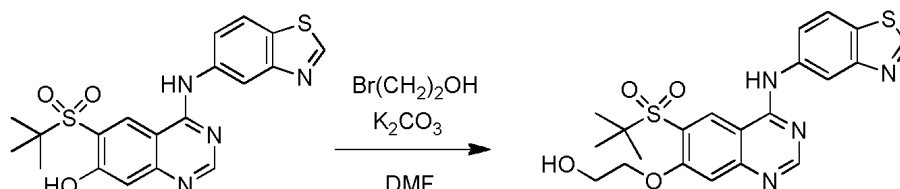
**Ejemplo 18**4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol

5 A una solución de *N*-(6-(*ter*-butilsulfonyl)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (2,0 g, 4,7 mmol) en DMF (30 ml) se añadió isopropiltiolato de sodio (2,7 g, 28,0 mmol), y la solución se agitó a 150 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. HCl 1 N acuoso se añadió a la mezcla de reacción para neutralizar el pH =6. Un sólido amarillo se precipitó, el cual se filtró y se purificó por cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1,5 g del compuesto del título (65 %). EM: *m/z*: 415 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,15 - 1,46 (s, 9 H), 7,21 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,72, 1,78 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,72 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,58 (d, *J* = 1,78 Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 11,45 (s a, 1 H).

**Ejemplos 19 y 20***N*-(6-(*ter*-butilsulfonyl)-7-etoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina y *N*-(6-(*ter*-butilsulfonyl)-7-etoxiquinazolin-4-il)-*N*-etilbenzo[d]tiazol-5-amina

15 A una solución de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-quinazolinol (66 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,45 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 10 min. Después, se añadió yodoetano (35 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. El precipitado sólido se filtró y la solución se concentró para purificación. El material bruto se purificó por HPLC. Los dos productos no fueron separables. Las sales de TFA se neutralizaron haciendo pasar el material a través de un cartucho de carbonato. La mezcla se volvió a purificar por cromatografía en columna (0 a 4 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para aislar 13 mg de *N*-(6-(*ter*-butilsulfonyl)-7-etoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (20 %). EM: *m/z*: 443 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,35 (s, 9 H), 1,42 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 4,30 (q, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H). Además, 7 % del producto de alquilación *N*-(6-(*ter*-butilsulfonyl)-7-etoxiquinazolin-4-il)-*N*-etilbenzo[d]tiazol-5-amina se obtuvo y se aisló.

20 EM: *m/z*: 471 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,18 - 1,38 (m, 12 H), 1,41 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H), 4,15 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 4,33 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 8,34, 1,77 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

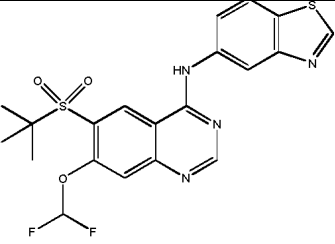
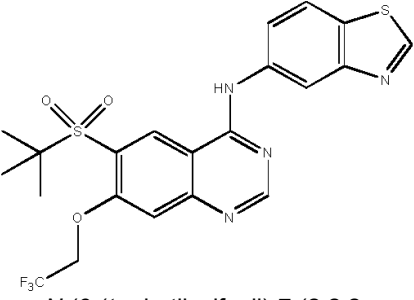
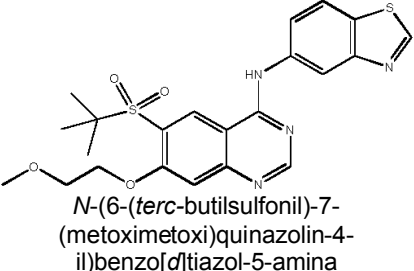
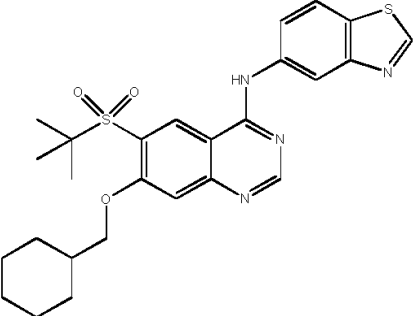
**Ejemplo 21**2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol

30 4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol (8,0 g, 19,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,9 g, 42,5 mmol) se disolvieron en 98 ml de DMF y se agitaron 2 min antes de la adición de 2-bromoetanol (5,1 ml, 72,4 mmol). La mezcla se calentó durante 3 h a 70 °C, y después se enfrió a t.a. y se agitó durante 18 h. Se añadió agua (300 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. La torta húmeda se suspendió nuevamente en agua y se filtró para dar un sólido color canela. El sólido se disolvió en EtOAc/MeOH caliente (150 ml/50 ml) y se enfrió a t.a. para dar un sólido blanco precipitado que se filtró y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco (2,4 g). El filtrado resultante se evaporó a sequedad, se trituró con EtOAc, se filtró y se secó para dar un sólido marrón claro (3,1 g). Los sólidos se combinaron (5,5 g, 62 % de rendimiento). Varios lotes de este material se combinaron para

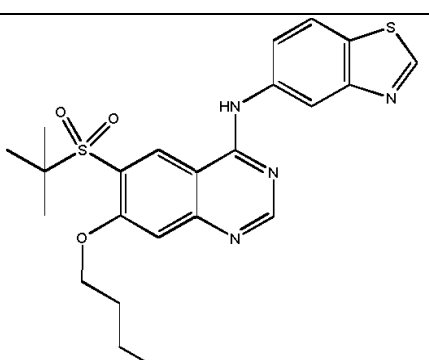
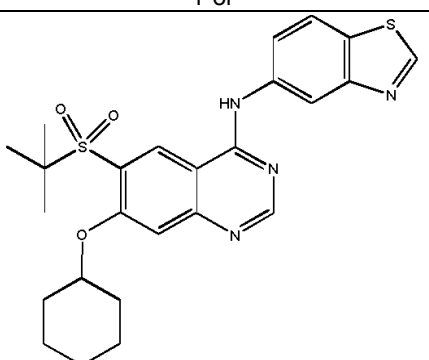
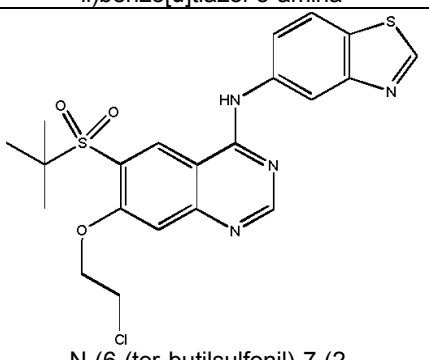
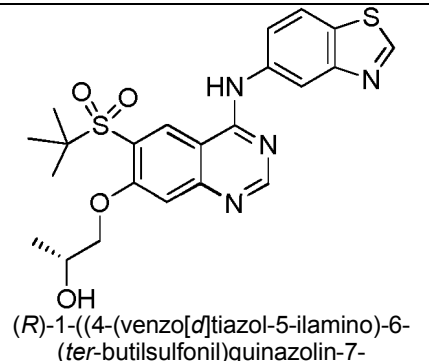
dar 15 g de material de entrada. A este sólido se añadió agua (150 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos y se agitó durante 15 min a t.a. El sólido se filtró y se secó al vacío a 70 °C durante 3 días para dar el compuesto del título como un sólido (14,8 g, 98 % de recuperación). EM:  $m/z$ : 459  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,36 (s, 9 H), 3,81 (q,  $J = 4,80$  Hz, 2 H), 4,28 (t,  $J = 4,80$  Hz, 2 H), 4,81 (t,  $J = 4,80$  Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,89 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

5

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente usando el agente de alquilación apropiado. Los procedimientos de aislamiento y purificación varían dependiendo del sustrato.

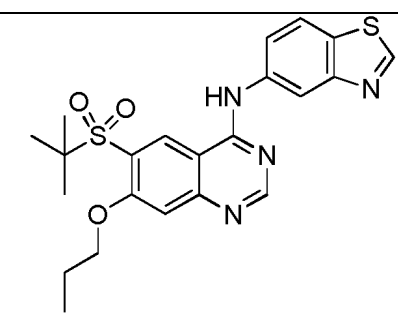
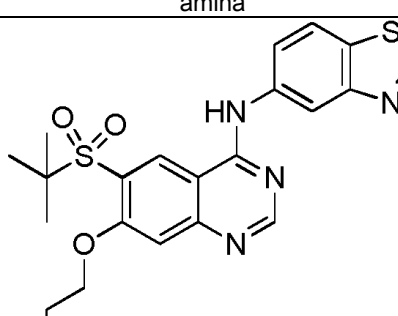
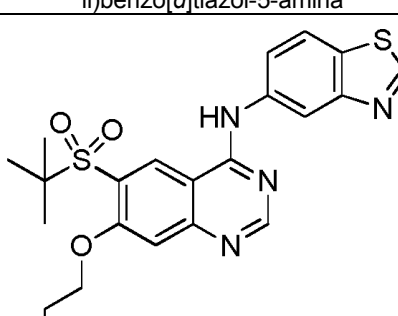
Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
22	 <p><i>N</i>-(6-(<i>ter</i>-butilsulfonyl)-7-(difluorometoxi)quinazolin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-amina</p>	465	RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,37 (s, 9 H), 3,17 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H)	como en el Ej. 21
23	 <p><i>N</i>-(6-(<i>ter</i>-butilsulfonyl)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-amina</p>	497	RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,35 (s, 9 H), 5,08 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,51 (s a, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 8,16 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 8,56 (s a, 2 H), 9,17 (s a, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,63 (s a, 1 H)	como en el Ej. 21
24	 <p><i>N</i>-(6-(<i>terc</i>-butilsulfonyl)-7-(metoximetoxi)quinazolin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-amina</p>	473	RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,35 (s, 9 H), 3,35 (s, 3 H), 3,67 - 3,84 (m, 2 H), 4,28 - 4,53 (m, 2 H), 7,39 (a, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 8,57 (s, 2 H), 9,13 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 10,55 (s a, 1 H)	como en el Ej. 21
25	 <p><i>N</i>-(6-(<i>terc</i>-butilsulfonyl)-7-(ciclohexilmetoxi)quinazolin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-5-amina</p>	511	RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,98 - 1,31 (m, 6 H), 1,35 (s, 9 H), 1,59 - 2,03 (m, 5 H), 4,04 (d, $J = 6,32$ Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J = 8,72, 1,64$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H)	como en el Ej. 21

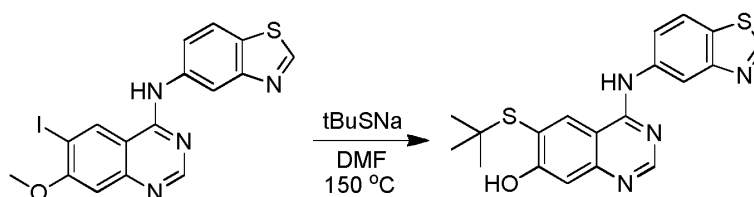
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
26	 <p>3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol</p>	473	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,54 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,56 - 8,65 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,57 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 - 3,71 (m, 2H), 1,95 (quin, J = 6,2 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)	como en el Ej. 21
27	 <p>N-(6-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina</p>	499	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 11,16 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,03 - 5,12 (m, 1H), 3,87 - 3,98 (m, 2H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 2,04 (s a, 2H), 1,75 (s a, 2H), 1,38 (s, 9H)	como en el Ej. 21
28	 <p>N-(6-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)-7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina</p>	477, 479	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 11,44 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)	como en el Ej. 21
29	 <p>(<i>R</i>)-1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propan-2-ol</p>	473	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,56 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,59 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,81 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 4,0 - 4,18 (m, 2 H), 3,17 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 1,36 (s, 9 H), 1,26 (d, J=5,5 Hz, 3 H)	como en el Ej. 21



(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
30	 <p><i>N</i>-(6-(<i>ter</i>-butilsulfonyl)-7-propoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina</p>	457	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,51 - 10,62 (m, 1 H), 9,38 - 9,47 (m, 1 H), 9,07 - 9,20 (m, 1 H), 8,62 - 8,68 (m, 1 H), 8,53 - 8,61 (m, 1 H), 8,09 - 8,23 (m, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 4,13 - 4,24 (m, 2 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 1,07 (t, J=7,45 Hz, 3 H)	como en el Ej. 21
31	 <p><i>N</i>-(6-(<i>ter</i>-butilsulfonyl)-7-(2-metilthio)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina</p>	488	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,58 - 8,69 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 4,36 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,02 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H)	como en el Ej. 21
32	 <p><i>N</i>-(7-(2-bromoetoxi)-6-(<i>ter</i>-butilsulfonyl)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina</p>	521	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,58 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,64 (t, J=5,31 Hz, 2 H), 3,76 - 3,90 (m, 2 H), 1,36 (m, 9 H)	como en el Ej. 21

**Ejemplo 33**4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butiltio)quinazolin-7-ol

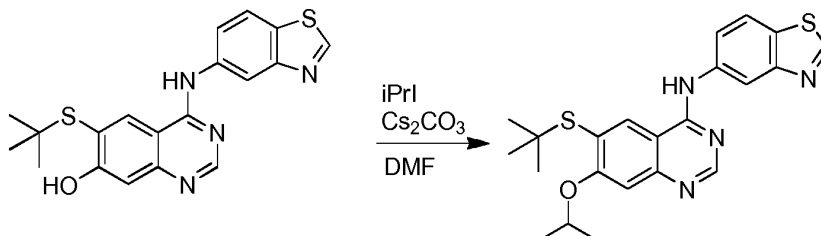
5

A una solución de *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-7-(metiloxi)-4-quinazolinammina (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-metil-2-propanotiolato de sodio (258 mg, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 3 días. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar

45 mg del compuesto del título (49 %). EM:  $m/z$ : 383  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 34

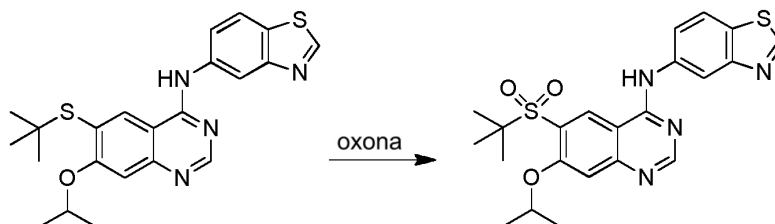
*N*-(6-(*ter*-butiltio)-7-isopropoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina



- 5 A una solución de 4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-[(1,1-dimiletiletil)tio]-7-quinazolinol (25 mg, 0,065 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (63,9 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 2-yodopropano (22 mg, 0,13 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 10% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 14 mg del compuesto del título (48%). EM:  $m/z$ : 425  $[M+H]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,04 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,90 (dt,  $J = 12,1, 6,1$  Hz, 1H), 1,38 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 1,31 (s, 9H).

### Ejemplo 35

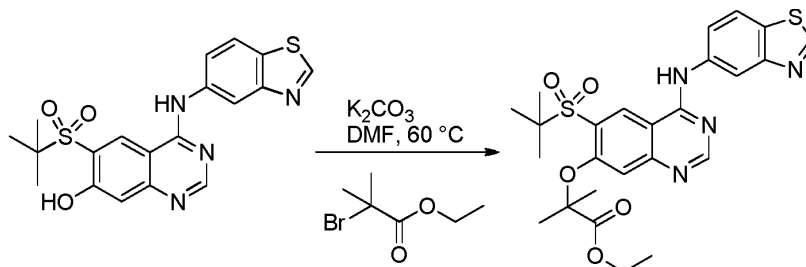
*N*-(6-(*ter*-butilsulfonil)-7-isopropoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina



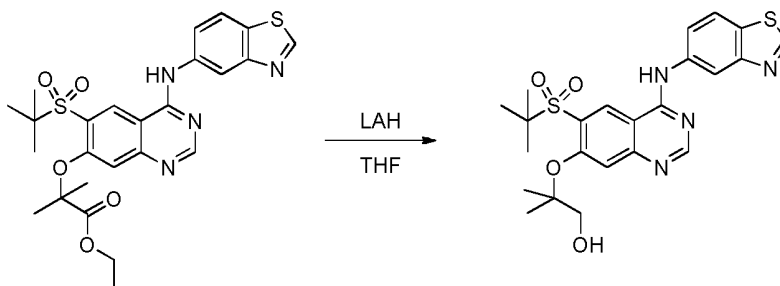
- 15 A una solución de *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimiletiletil)tio]-7-[(1-metiletil)oxi]-4-quinazolinamina (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (0,4 ml) se añadió Oxona (290 mg, 0,47 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una hora. El sólido se filtró. La solución restante se concentró y el residuo se purificó por HPLC y se basificó por cartucho de carbonato para dar 25 mg del compuesto del título (22 %). EM:  $m/z$ : 457  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,31 (s, 9 H), 1,38 (d,  $J = 6,06$  Hz, 6 H), 4,90 (dt,  $J = 12,13, 6,06$  Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,94 (dd,  $J = 8,72, 1,89$  Hz, 1 H), 8,14 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,70 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H)

### Ejemplo 36

2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoato de etilo

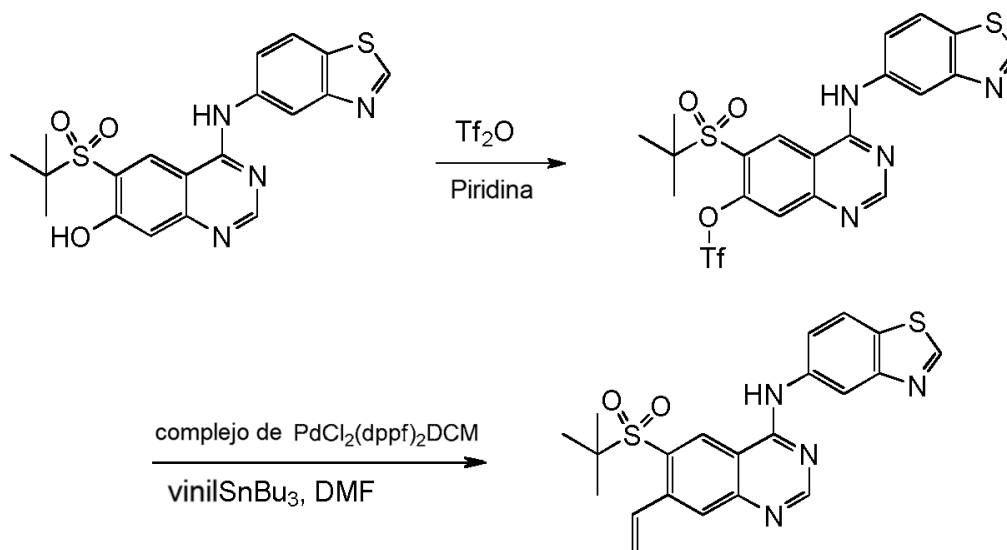


- 25 Una suspensión de 4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonil)quinazolin-7-ol (250 mg, 0,60 mmol) y carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a t.a. durante 2 min, antes de añadir 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (99  $\mu\text{l}$ , 0,66 mmol), después se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30 % a 100 % en EtOAc en hexanos; columna de cartucho con 40 g de gel de sílice). Las fracciones combinadas se concentraron al vacío para dar un sólido blanco, 2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoato de etilo (101 mg, 32 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ : 9,06 (s, 1 H), 8,68 - 8,79 (m, 2 H), 8,51 - 8,63 (m, 1 H), 7,99 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,15 (s a, 1 H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 1,79 (s, 6 H), 1,47 (s, 9 H), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H). EM ( $m/z$ ): 529,0 ( $M+H^+$ ).

**Ejemplo 37**2-((4-(Benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol

5 A una solución de 2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoato de etilo (134 mg, 0,25 mmol) en THF (2,4 ml) a t.a. se añadió lentamente LAH (127  $\mu$ l, 0,13 mmol). Después de agitación durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró a un aceite, y se preabsorbió sobre sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc a una mezcla de 3:5 de una solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % en IPA:EtOAc; columna de cartucho con 40 g de gel de sílice). Las fracciones combinadas se concentraron al vacío para dar un sólido blanco, 2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol (43 mg, 35 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ : 9,07 (s, 1 H), 8,67 - 8,78 (m, 2 H), 8,52 - 8,63 (m, 1 H), 7,97 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1 H), 7,77 (dd,  $J$  = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,59 (s a, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,58 - 3,76 (m, 2 H), 1,64 (s, 6 H), 1,43 (s, 9 H). EM (m/z) 487,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

**Ejemplo 38***N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-etenil-4-quinazolinamina

15 Etapa 1. Trifluorometansulfonato de 4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ilo: A una solución enfriada con hielo de 4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol (346 mg, 0,83 mmol) en piridina (6 ml) se añadió lentamente anhídrido triflico (421  $\mu$ l, 2,50 mmol). La reacción se calentó a t.a. durante 5 min. La mezcla de reacción se trituró a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El residuo sólido se purificó por cromatografía en columna (10 % a 100 % en EtOAc en hexanos; columna de cartucho con 40 g de gel de sílice). Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar trifluorometansulfonato de 4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ilo como un sólido amarillo (72 mg, 18 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (CLOROFORMO-*d*)  $\delta$ : 9,02 - 9,13 (m, 1H), 8,90 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,77 - 8,85 (m, 1H), 8,58 - 8,66 (m, 1H), 8,15 - 8,25 (s a, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). EM (m/z) 546,9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

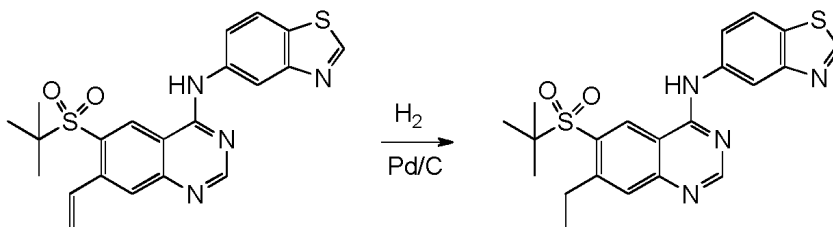
25 Etapa 2. *N*-(6-(*terc*-butilsulfonyl)-7-vinilquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina: A una solución de trifluorometansulfonato de 4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ilo (60,0 mg, 0,091 mmol) y viniltri-*n*-butiltin (37,1  $\mu$ l, 0,126 mmol) en DMF (1,01 ml) se añadió aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 150  $^\circ\text{C}$  durante 20 min en un reactor de microondas. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % a 100 % en EtOAc en hexanos; columna de cartucho con 40 g de gel de sílice). Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(6-(*ter*-butilsulfonyl)-7-vinilquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina (40 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,64 - 10,78 (m, 1H),

30

9,45 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,83 (m, 1H), 7,46 - 7,68 (m, 1H), 6,05 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H). EM (m/z) 425,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 39

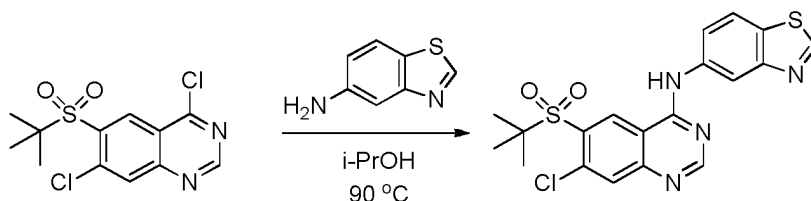
5 *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-etil-4-quinazolinamina



10 A una solución de *N*-(6-(*tert*-butilsulfonyl)-7-vinilquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (40 mg, 0,094 mmol) en EtOH/THF (9,4 ml) se añadió 10 % de Pd/C (15 mg). La solución se purgó con nitrógeno, después se hidrogenó a presión atmosférica con un balón de hidrógeno durante 21 h, cuando se añadieron otros 20 mg de Pd/C. La reacción se hidrogenó otras 4 h. Algo de olefina estuvo todavía presente en la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de papel filtro de vidrio y el residuo se sometió a las condiciones de reacción originales y se continuó con la hidrogenación hasta completar 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de papel filtro de vidrio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (6 % a 75 % 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua; 5um 30x150 mm columna Waters Sunfire, gradiente de 15 min). La fracción pura se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado, la capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener *N*-(6-(*tert*-butilsulfonyl)-7-etilquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (7,5 mg, 19 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,67 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,20 (td, J = 7,3 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (m/z) 427,1 (M+H<sup>+</sup>).

### 20 Ejemplo 40

*N*-(6-(*tert*-butilsulfonyl)-7-cloroquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina



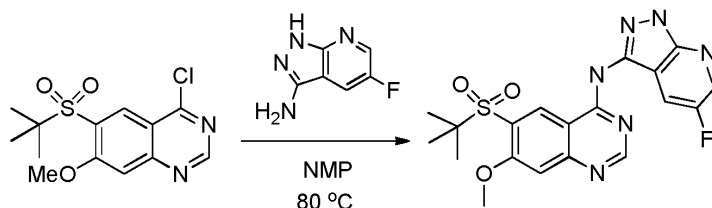
25 A una solución de 4,7-dicloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]quinazolina (60 mg, 0,15 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml) se añadió 1,3-benzotiazol-5-amina (27 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20 min. La solución se dejó enfriar a t.a. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC y base libre con un cartucho de SPE de carbonato para proporcionar 21 mg del compuesto del título (32 %). EM: m/z: 433,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (d, 9 H), 7,87 - 8,07 (m, 2 H), 8,14 - 8,31 (m, 2 H), 8,66 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,27 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H).

30 El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente usando la amina apropiada.

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
41	<p>6-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)-7-cloro-<i>N</i>-(4,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina</p>	394	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,37 (s, 9 H), 2,18 (s, 6 H), 7,97 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 10,72 (s a, 1 H), 12,26 (s a, 1 H)	como en el Ej. 40

**Ejemplo 42**

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-N-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinazolinamina

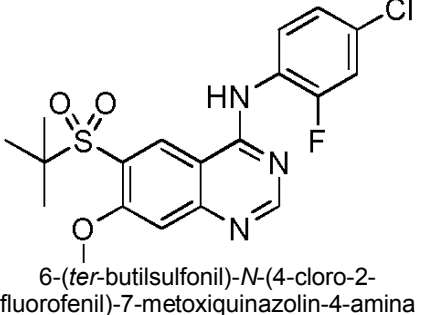
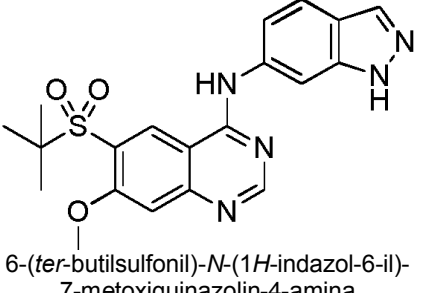


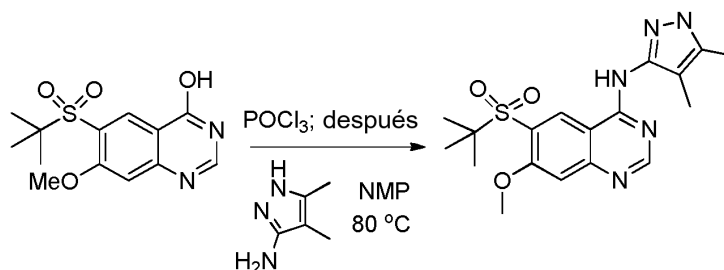
5 En un matraz se combinó 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)quinazolina (100 mg, 0,32 mmol), 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (58 mg, 0,38 mmol) en NMP (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La solución se dejó enfriar a t.a. El sólido se filtró y la solución restante se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar 20 mg del compuesto del título. EM: m/z: 431 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 - 1,36 (s, 9 H), 3,98 (s, 3 H), 7,27 (s, 1 H), 8,02 (s, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,54 (s, 2 H), 9,04 (s, 1 H).

10 Alternativamente, estas reacciones pueden realizarse en EtOH con una cantidad catalítica de HCl. Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos.

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
43	 6-( <i>ter</i> -butilsulfonyl)-N-(4-cloro-3-metoxifenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina	436	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,38 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	HCl/EtOH
44	 5-((6-( <i>ter</i> -butilsulfonyl)-7-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-clorofenol	422	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,30 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 1,32 (s, 9H)	HCl/EtOH
45	 6-( <i>ter</i> -butilsulfonyl)-7-metoxi-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)quinazolin-4-amina	426	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,23 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	HCl/EtOH

(continuación)

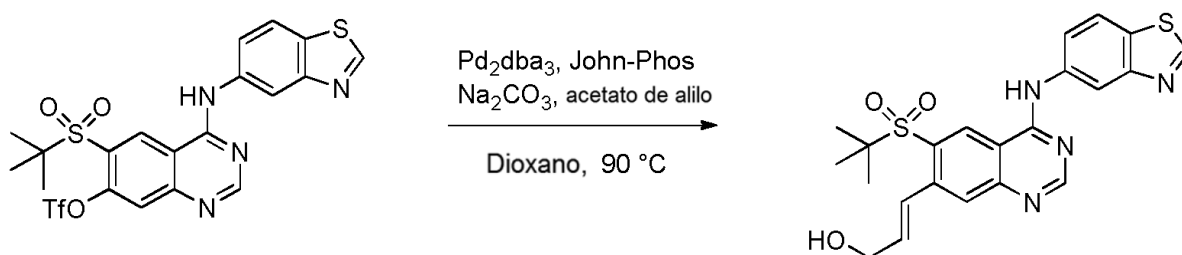
Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
46	 6-( <i>ter</i> -butilsulfonyl)- <i>N</i> -(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina	424	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10,74 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,52 - 7,65 (m, 2H), 7,34 - 7,45 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	HCl/EtOH
47	 6-( <i>ter</i> -butilsulfonyl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina	412	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13,03 (s a, 1H), 10,51 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	HCl/EtOH

**Ejemplo 48**6-(*ter*-butilsulfonyl)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina

5

10

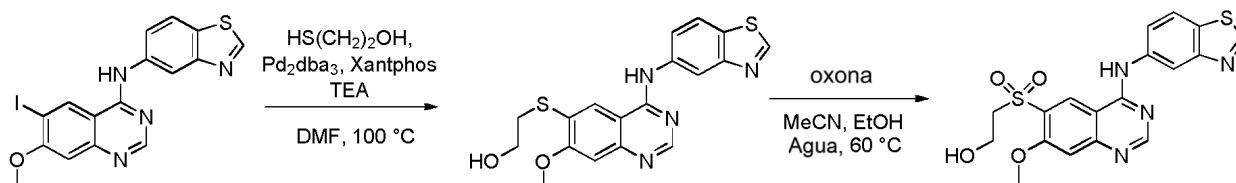
En un matraz se combinó 6-[(1,1-dimeteil)ulfonil]-7-(metiloxi)-4(1*H*)-quinazolinona (60 mg, 0,20 mmol) y POCl<sub>3</sub> (2 ml, 21,5 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La solución se dejó enfriar a t.a. POCl<sub>3</sub> se retiró bajo alto vacío. El residuo se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró y el material bruto se disolvió en NMP (1 ml) seguido de la adición de 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (27 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La solución se dejó enfriar a t.a. El sólido se filtró y la solución restante se concentró y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar 6,0 mg del compuesto del título. EM (m/z): 390 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (s, 9 H), 2,21 (s, 6 H), 4,00 (s, 3 H), 7,91 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 10,19 (s a, 1 H), 12,32 (s a, 1 H).

**Ejemplo 49**15 (E)-3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)prop-2-en-1-ol

A un vial se añadió trifluorometansulfonato de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ilo (820 mg, 1,50 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (137 mg, 0,15 mmol), tri-*terc*-butilfosfina, tetrafluoroborato (87 mg, 0,30 mmol), y carbonato de sodio (318 mg, 3,00 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces antes de añadir 1,4-dioxano (15 ml) y acetato de alilo (0,24 ml, 2,25 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante tres días. Al completarse, se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo después se hizo pasar a través de un cartucho C13 SPE pero no se observó separación. Las fracciones recolectadas se combinaron, se concentraron y se purificaron por RP HPLC para dar el producto deseado (78 mg, 10 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,10 - 8,22 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,96 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,86 - 6,07 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 1,32 (s, 9H); EM (m/z) 455,1 (M+H<sup>+</sup>).

## 10 Ejemplo 50

2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonyl)etanol

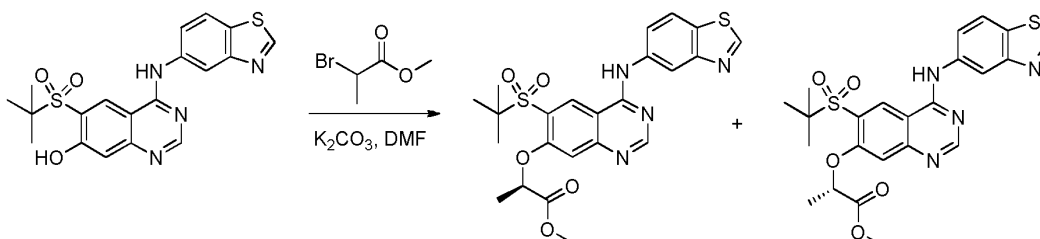


Etapa 1. 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)tio)etanol: A un matraz se añadió N-(6-yodo-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (1 g, 2,30 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,21 g, 0,23 mmol), y Xantphos (0,13 g, 0,23 mmol) que después se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces antes de añadir DMF (15 ml), TEA (0,96 ml, 6,91 mmol), y mercaptoetanol (0,17 ml, 2,42 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después, se enfrió a t.a. y se concentró parcialmente. El residuo resultante se trituró con MeOH. Una cantidad mínima de sólido se precipitó, la cual se filtró para dar un residuo verde oscuro. Después, el filtrado se diluyó con éter (100 ml) pero no se formó sólido. La solución se dejó reposar por tres días a t.a. Se observó una suspensión, la cual se filtró y la torta se lavó con éter para dar el producto deseado como un sólido amarillo (603 mg, 65 %). EM (m/z) 385,1 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 2. 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonyl)etanol: 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)tio)etanol (603 mg, 1,57 mmol) se recogió en acetonitrilo (10 ml), etanol (10 ml), y agua (10 ml) antes de añadir Oxona (2,89 g, 4,71 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 6 horas. Después, se diluyó NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml), y se extrajo usando DCM (2 x 200 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de celite y se concentraron. La capa acuosa fue una suspensión, por lo que se filtró para dar una segunda cosecha de material que fue más pura que el material de los compuestos orgánicos concentrados. La segunda cosecha de material se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por RP HPLC (10 → 50 % de MeCN en agua con 0,1 % de TFA) sobre un 5 µM C18 OBD Sunfire 30 x 100 mm. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el producto como un sólido amarillento (33 mg, 17 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,27 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,63 - 3,84 (m, 4H), 2,55 (s, 1H); EM (m/z) 417,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 51

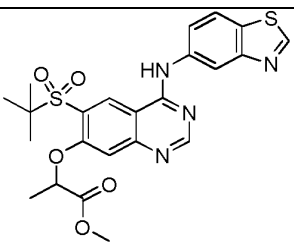
2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de metilo y (S)-Metil 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de (R)-metilo



Una suspensión de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol (0,50 g, 1,21 mmol) y carbonato de potasio (0,50 g, 3,62 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (6,3 ml) se agitó durante 2 minutos antes de añadir 2-bromopropanoato de metilo (0,15 ml, 1,57 mmol). La reacción se calentó durante 1 h a 70 °C. La reacción se enfrió y se añadió agua (20 ml). El producto se filtró como un sólido amarillo y se dejó secar, después se trituró con 5 ml de MeOH. 2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*ter*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de metilo (350 mg, 58 % de rendimiento) se filtró. La mezcla racémica se redisolvió (columna Chiralpak AD-H, 60 % de EtOH en hexanos con 0,1 % de DIEA), separando un isómero de elución más rápido (t<sub>R</sub>=8,6 min) y un isómero de elución más lento (t<sub>R</sub>=13,5 min).

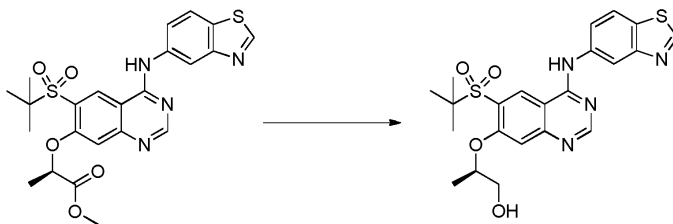
Cada enantiómero se aisló por evaporación de disolvente 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de (R y S)-metilo (115 mg cada uno, rendimiento combinado de: 38 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,58 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,58 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,77 - 7,97 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,32 - 5,50 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,61 (d, *J*=6,57 Hz, 3 H), 1,40 (s, 9 H).CL/EM: M+H 501,2

El racemato se hizo en un procedimiento análogo sin la resolución.

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
52	 <p>2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de metilo</p>	501	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,58 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> =1,77 Hz, 1 H), 8,17 (d, <i>J</i> =8,59 Hz, 1 H), 7,77 - 7,97 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,32 - 5,50 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,61 (d, <i>J</i> =6,57 Hz, 3 H), 1,40 (s, 9 H)	Como en el Ej. 51

### Ejemplo 53

(R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol (ilustrado) y (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol



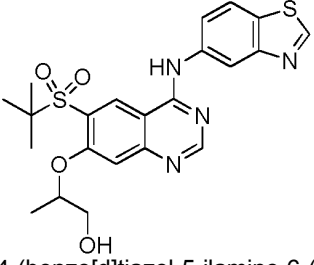
A una solución de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propanoato de (R o S)-metilo (110 mg, 0,22 mmol) en THF (2 ml) se añadió hidruro de litio-aluminio (220 µl, 0,22 mmol, 1 M en THF; o 110 µl, 0,11 mmol, 1 M en THF). La reacción se agitó a 25 °C. Inmediatamente se formó un precipitado anaranjado y el producto se filtró. El sólido se disolvió en 1,5 ml de DMSO. La solución se filtró y el producto se purificó por cromatografía de fase inversa de Gilson (8 % a 70 % 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua o 8 % a 60 % 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua; columna 5µm 30x150 mm Waters Sunfire). Las fracciones puras se recogieron y se dividieron entre EtOAc y agua/bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío para dar (R o S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol como un sólido blanco.

Enantiómero 1 (preparado a partir del isómero de elución más lento del ejemplo 51): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,64 (m, 2 H), 8,06 (s a, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,73 (d, *J*=4,0 Hz, 2 H), 3,79 (t, *J*=4,4 Hz, 3 H), 3,61 - 3,72 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H).CL/EM: 473,2

Enantiómero 2 (preparado a partir del isómero de elución más rápido del ejemplo 51): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,13 (s a, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,73 (d, *J*=4,0 Hz, 2 H), 3,79 (t, *J*=4,4 Hz, 3 H), 3,61 - 3,72 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H).CL/EM: 473,2

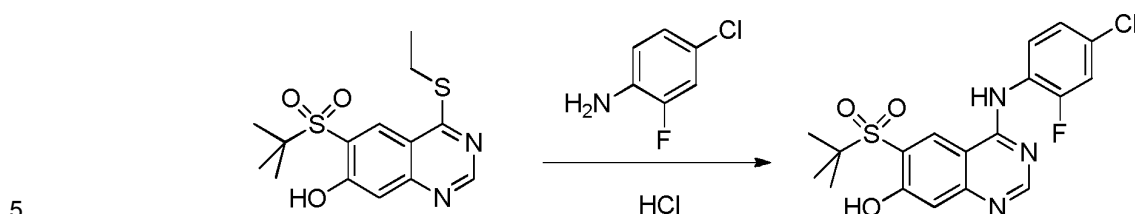
El racemato se hizo de una manera análoga.



Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
54	 <p>2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol</p>	473	RMN <sup>1</sup> H (METANOL-d <sub>4</sub> ) δ: 9,31 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 2 H), 2,70 (m, 3 H), 2,16 - 2,22 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H)	Como en el Ej. 54

**Ejemplo de Referencia 55**

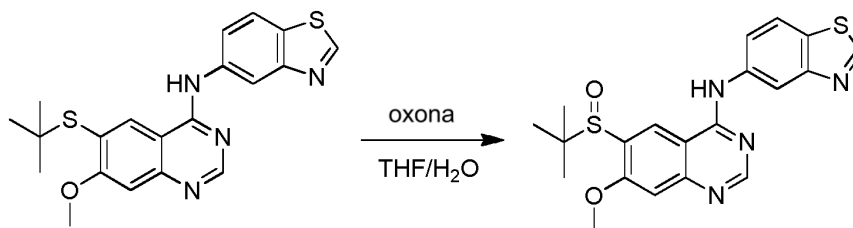
6-(terc-butilsulfonyl)-4-((4-cloro-2-fluorofenil)amino)quinazolin-7-ol



10 6-(ter-Butilsulfonyl)-4-(etiltio)quinazolin-7-ol (144 mg, 0,44 mmol) y 4-cloro-2-fluoroanilina (0,49 ml, 4,4 mmol) se combinaron con una gota de HCl y se calentó a 150 °C en el microondas durante 20 minutos. Después de enfriarse a t.a., la mezcla se diluyó con éter y se filtró. El sólido ppt se recogió en MeOH (5 ml) y se trató con resina de carbonato MP (400 mg, 3 eq. a 3,28 mmol/gramos de carga). Las esferas se filtraron y la solución madre se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0 a 100 % de EtOAc seguido por 0 a 10% de MeOH/DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2 mg del producto deseado (1,1 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,37 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,49 - 7,61 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 1,34 (s, 9H); EM (m/z) 410,2, 412,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 56**

15 N-(6-(terc-butilsulfinil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

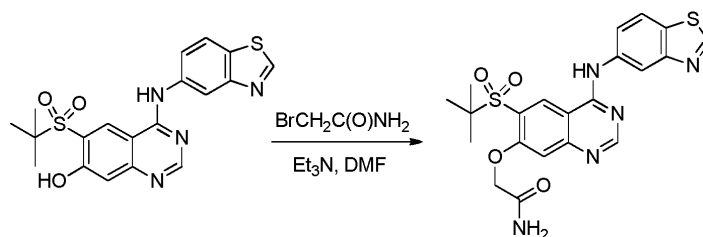


20 Una mezcla de N-(6-(ter-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (106 mg, 0,27 mmol) y Oxona (36 mg, 0,06 mmol) se agitó durante 15 min en 1:1 de THF:agua (2,6 ml). La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado. El sólido anaranjado resultante se filtró, se disolvió en 30 ml de 1:1 de DCM:MeOH y se preabsorbió sobre gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía en columna (Isco CombiFlash, 75 % a 100 % de EtOAc/Hexanos a 10 % de NH<sub>4</sub>OH en MeOH). Las fracciones puras se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa de Gilson (10 % a 75 % de 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua; columna 5µm 30x150 mm Waters Sunfire). Las fracciones puras se dividieron entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío para dar N-(6-(ter-butilsulfinil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina como un sólido blanco (40 mg, 36 % de rendimiento).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,46 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,62 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,15 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=8,34, 2,53 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 1,19 (s, 9 H). EM (m/z) 413,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 57**

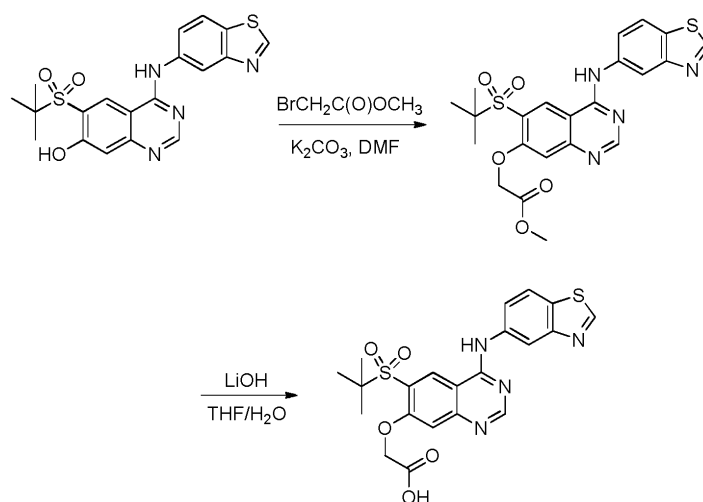
2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acetamida



5 Una solución de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol (50,0 mg, 0,121 mmol) y trietilamina (12 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,63 ml) se agitó 2 minutos antes de añadir 2-bromoacetamida (17 mg, 0,12 mmol). Hubo poca reacción después de calentamiento a 70 °C. Se añadió NaH sólido (15 mg, 0,63 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa de Gilson (6 % a 75 % de 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua; columna 5µm 30x150 mm Waters Sunfire). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad, para dar 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acetamida (13 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 9,38 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,43 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,6, 1,77 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 1,48 (s, 9 H); EM (m/z) 471,9 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 58**

Ácido 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acético



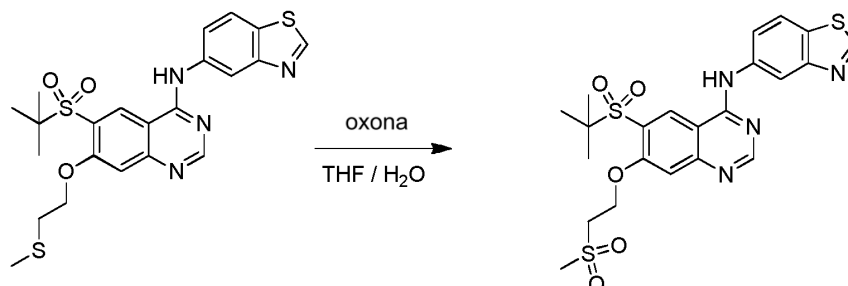
15 Etapa 1. 2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acetato de metilo: Una suspensión de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol (350 mg, 0,84 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2,5 mmol) en DMF (4,4 ml) se agitó 2 minutos antes de añadir 2-bromoacetato de metilo (108 µl, 1,14 mmol). La reacción se calentó a 25 °C durante 6 h. La mezcla se añadió a 15 ml de agua, y un sólido amarillo se recogió por filtración y se trituró con 6 ml de MeOH a un precipitado blanco espeso. El sólido se filtró para dar 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acetato de metilo (200 mg, 49 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,56 - 10,61 (m, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J=8,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,34 (s, 3 H); EM (m/z) 487,2 (M+H<sup>+</sup>).

25 Etapa 2. ácido 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acético: A una solución de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acetato de metilo (115 mg, 0,24 mmol) en THF (3,5 ml) se añadió LiOH (11 mg, 0,47 mmol) en agua (1,2 ml) a 25 °C. Después de 1 h, la reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa de Gilson (10 % a 60 % de 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua; columna 5µm 30x150 mm Waters Sunfire). Las fracciones combinadas se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar ácido 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acético (29 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,46 (s, 1 H), 9,22 - 9,27 (m, 1 H), 8,72 - 8,79 (m, 1 H), 8,47 - 8,56 (m, 1 H), 8,23 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=9,8 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 1,39 (s, 9 H); EM (m/z) 473,2 (M+H<sup>+</sup>).

30

**Ejemplo 59**

N-(6-(terc-butilsulfonyl)-7-(2-(metilsulfonyl)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina



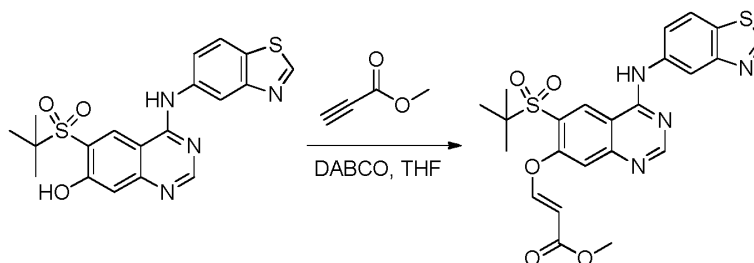
5 Una solución de N-(6-(terc-butilsulfonyl)-7-(2-(metiltio)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (30 mg, 0,061 mmol) en 1:1 de THF:H<sub>2</sub>O (0,6 ml) se agitó 25 minutos con Oxona (113 mg, 0,18 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar N-(6-(ter-butilsulfonyl)-7-(2-(metilsulfonyl)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (12,4, 39 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,57 - 10,65 (m, 1 H), 9,38 - 9,51 (m, 1 H), 9,09 - 9,24 (m, 1 H), 8,65 - 8,74 (m, 1 H), 8,54 - 8,62 (m, 1 H), 8,09 - 8,22 (m, 1 H), 7,81 - 7,95 (m, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 1 H), 4,56 - 4,71 (m, 2 H), 3,64 - 3,75 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 1,29 - 1,40 (m, 9 H); EM (m/z) 521,1 (M+H<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos 21 y 60 usando el tiol apropiado.

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
60	 N-(6-(ter-butilsulfonyl)-7-(2-(isopropilsulfonyl)etoxi)quinazolin-il)benzo[d]tiazol-5-amina	549	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,60 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,59 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 4,64 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 3,63 - 3,73 (m, 2 H), 3,63 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,30 (dd, J=7,1 Hz, 6 H)	Como en el ej. 90

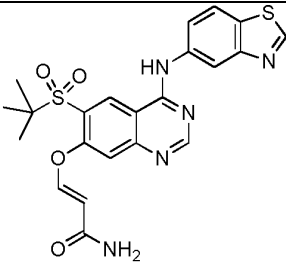
**Ejemplo 61**

3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acrilato de (E)-metilo



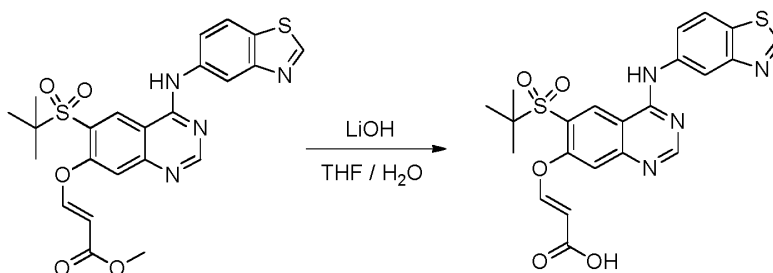
20 Una suspensión de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol (200 mg, 0,48 mmol) y DABCO (5 mg, 0,05 mmol) en THF (4,8 ml) se agitó 2 minutos a 25 °C antes de añadir propiolato de metilo (41 mg, 0,48 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo nuevamente con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Isco CombiFlash 50 % a 100 % en EtOAc en Hexanos; 40 g columna de cartucho de gel de sílice). Las fracciones puras se concentraron al vacío para dar 3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acrilato de (E)-metilo (115 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,09 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=12,1 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 5,91 (d, J=12,1 Hz, 1 H), 5,32 (s, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H); EM (m/z) 499,1 (M+H<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente usando el alquino apropiado.

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Procedimiento
62	 <p>(E)-3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acrilamida</p>	484	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,95 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,01 - 7,15 (m, 1 H), 5,91 (d, J=11,87 Hz, 1 H), 1,24 - 1,44 (m, 9 H)	como en el Ej. 92

### Ejemplo 63

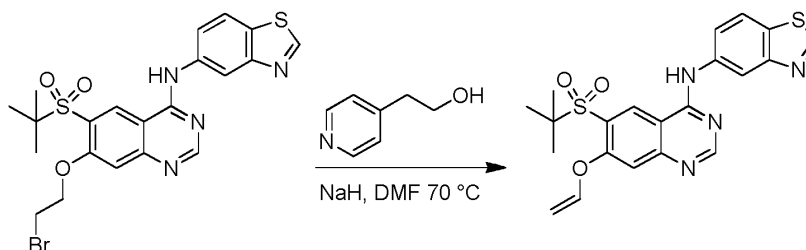
#### 5 Ácido (E)-3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acrílico



Una suspensión de 3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acrilato de (E)-metilo (115 mg, 0,23 mmol) en THF (1,2 ml) y agua (1,2 ml) se agitó con LiOH (11 mg, 0,46 mmol) durante 2 h a 50 °C. Se añadieron agua y ácido cítrico al 10 % (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc y DCM/20 % de EtOH (2x cada uno). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y los compuestos orgánicos se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa de Gilson (10 % a 75 % de 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua; columna 5µm 30x150 mm Waters Sunfire). Las fracciones puras se dividieron entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar ácido (E)-3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)acrílico (10,5 mg, 9 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,01 - 11,17 (m, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,72 - 8,84 (m, 1 H), 8,49 - 8,60 (m, 1 H), 8,24 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 7,81 - 7,84 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 5,73 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 1,37 (s, 9 H); EM (m/z) 484,9 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 64

#### N-(6-(terc-butilsulfonyl)-7-(viniloxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

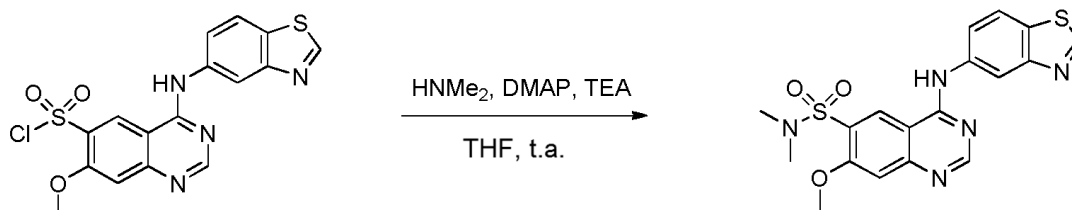


Una solución de N-(7-(2-bromoetoxi)-6-(ter-butilsulfonyl)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (25 mg, 0,05 mmol) y 2-(piridin-4-il)etanol (15 mg, 0,12 mmol) se calentó en DMF (939 µl) a 70 °C. Después de 10 minutos, se añadió 60 % de NaH (10 mg, 0,25 mmol) y se calentó 1 min. El residuo se filtró, después se purificó por cromatografía de fase inversa de Gilson (10 % a 75 % de 0,1 % de TFA en MeCN en 0,1 % de TFA en agua; columna 5µm 30x100 mm Waters Sunfire). Las fracciones puras se dividieron entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado, después se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar N-(6-(ter-butilsulfonyl)-7-(viniloxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (7,5 mg, 36 % de rendimiento).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,63 - 10,69 (m, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,17 - 9,33 (m, 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 1 H), 8,50 - 8,63 (m, 1 H), 8,18 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,89 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,17 (dd,  $J=13,3, 5,8$  Hz, 1 H), 5,02 (dd,  $J=13,3, 2,0$  Hz, 1 H), 4,81 (dd,  $J=5,8, 2,0$  Hz, 1 H), 1,37 (s, 9 H); EM (m/z) 441,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Ejemplo 65

#### 5 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-N,N-dimetilquinazolina-6-sulfonamida

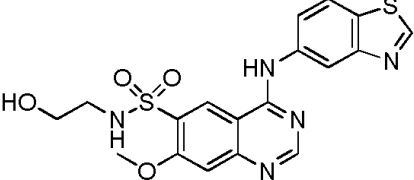
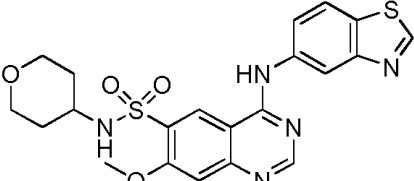
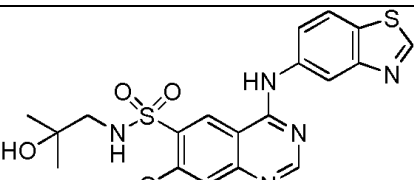
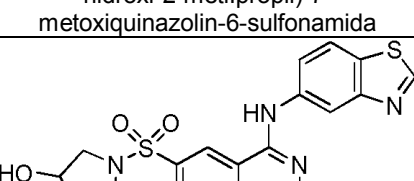
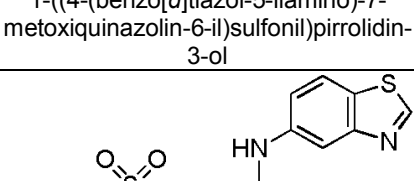


A un vial se añadió DMAP (3,75 mg, 0,03 mmol) seguido por una suspensión de cloruro de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolina-6-sulfonilo (125 mg, 0,31 mmol) en THF (2 ml), después TEA (0,17 ml, 1,23 mmol), y finalmente dimetilamina (2,0 M en THF, 0,30 ml). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. Después, se concentró y el material bruto se disolvió en 1:1 de DMSO:MeOH y se purificó por RP HPLC (10  $\rightarrow$  50 % de MeCN en agua con 0,1 % de TFA) en una 5  $\mu\text{M}$  C18 OBD Sunfire 30 x 100 mm. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y el residuo se redisolvió en MeOH y se trató con resina de carbonato MP. La solución se aplicó con pipeta la resina y se concentró para dar el compuesto del título (19 mg, 14 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,05 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,83 (s, 6H); EM (m/z) 416,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

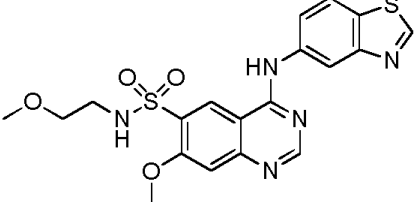
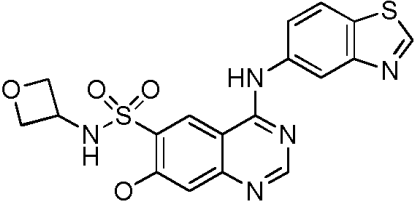
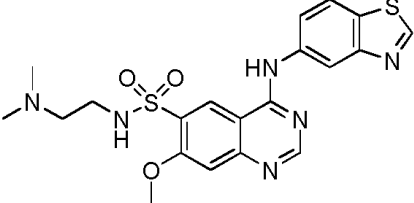
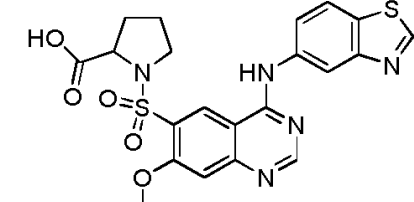
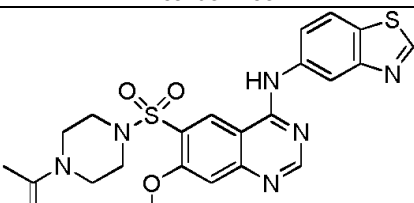
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente usando la amina apropiada.

Ej.	Estructura/Nombre	EM ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) <sup>+</sup>	RMN	procedimiento
66	 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-N-isopropil-7-metoxiquinazolina-6-sulfonamida	430	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11,29 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,28 - 3,43 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)	como en el Ej. 65
67	 N-(7-metoxi-6-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina	442	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,97 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,33 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,73 - 1,86 (m, 4H)	como en el Ej. 65
68	 N-(7-metoxi-6-(morfolinosulfonyl)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina	458	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,73 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,58 - 3,67 (m, 4H), 3,18 - 3,24 (m, 4H)	como en el Ej. 65

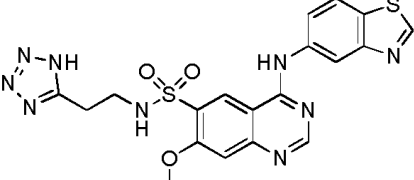
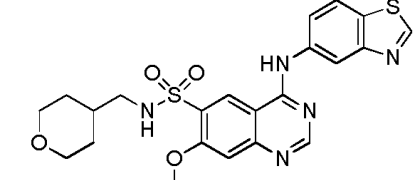
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	procedimiento
69	 <p>4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-7-metoxiquinazolina-6-sulfonamida</p>	432	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,34 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,87 - 2,97 (m, 2H)	como en el Ej. 65
70	 <p>4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinazolín-6-sulfonamida</p>	472	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,52 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,74 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,14 - 3,28 (m, 2H), 1,40 - 1,60 (m, 4H)	como en el Ej. 65
71	 <p>4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiquinazolín-6-sulfonamida</p>	460	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,84 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 6H)	como en el Ej. 65
72	 <p>1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolín-6-il)sulfonyl)pirrolidin-3-ol</p>	458	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,46 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 3H), 3,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,69 - 1,93 (m, 2H)	como en el Ej. 65
73	 <p>4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-7-metoxiquinazolín-6-sulfonamida</p>	446	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 2,64 - 2,87 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 3H)	como en el Ej. 65

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	procedimiento
74	 <p>4-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)-7-metoxi-N-metoxietilquinazolin-6-sulfonamida</p>	446	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ 10,48 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,28 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,03 (q, 2H)	como en el Ej. 65
75	 <p>4-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)-7-metoxi-N-(oxetan-3-il)quinazolin-6-sulfonamida</p>	444.1	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ 10,60 (s a, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,64 (d, J = 17,8 Hz, 2H), 8,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,37 - 4,63 (m, 5H), 4,09 (s, 3H)	como en el Ej. 65
76	 <p>4-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida</p>	459	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ 11,30 (s a, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,15 - 3,29 (m, 4H), 2,80 (s a, 6H)	como en el Ej. 65
77	 <p>ácido 1-((4-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)pirrolidin-2-carboxílico</p>	486	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 2H), 4,48 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 1H), 3,20 - 3,33 (m, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 1H), 1,72 - 2,04 (m, 3H)	como en el Ej. 65
78	 <p>1-(4-((4-(benzo[d]thiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)piperazin-1-il)etanona</p>	499	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ 11,62 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,59 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,16 - 3,31 (m, 4H), 1,99 (s, 3H)	como en el Ej. 65

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN	procedimiento
79	 <p>N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida</p>	484	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ 11,38 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,32 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,04 (t, 2H)	como en el Ej. 65
80	 <p>4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)quinazolin-6-sulfonamida</p>	486	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 7,74 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,81 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,51 - 1,71 (m, 3H), 1,00 - 1,16 (m, 2H)	como en el Ej. 65

Composiciones farmacéuticas

**Ejemplo A**

- 5 Los comprimidos se prepararon usando procedimientos convencionales y se formularon como sigue:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto	5 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	100 mg
Glicolato de almidón de sodio	30 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	237 mg

**Ejemplo B**

Las cápsulas se prepararon usando procedimientos convencionales y se formularon como sigue:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto	15 mg
Almidón seco	178 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	195 mg

- 10 Ensayo biológico:

Una prueba de unión basada en polarización fluorescente se desarrolló para cuantificar la interacción de compuestos de prueba novedosos en el bolsillo de unión de ATP de RIPK2, al competir con un ligando competitivo de ATP fluorescentemente marcado. FLAG His etiquetado con RIPK2 de longitud completa se purificó a partir de un sistema de expresión de baculovirus y se usó a una concentración de prueba final de dos veces la KD aparente. El ligando marcado fluorescente (ácido 5-([2-([3-([4-(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-2-pirimidinil)amino]fenil]carbonil)amino)etil]amino)carbonil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico, preparado como se describe en el documento WO2011/120025) se usó a una concentración de prueba final de 5 nM. Tanto la enzima como el ligando se prepararon en soluciones de 50 mM de HEPES pH 7,5, 150 mM de NaCl, 10 mM de

- 15



MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de DTT y 1 mM de CHAPS. Los compuestos de prueba se prepararon en 100 % de DMSO y 100 nl se suministró a pozos individuales de una placa de múltiples pocillos. Enseguida, 5 ul de RIPK2 se añadió a los compuestos de prueba a una concentración de dos veces la concentración de prueba final, y se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la incubación, 5 ul de la solución de ligando marcado fluorescente, se añadió a cada reacción, a una concentración de dos veces la concentración de prueba final, y se incubó a temperatura ambiente durante al menos 10 min. Finalmente, las muestras se leyeron en un instrumento capaz de medir la polarización fluorescente. La inhibición del compuesto de prueba se expresó como por ciento (%) de inhibición de los controles de prueba internos.

Para experimentos de concentración/respuesta a la dosis, los datos normalizados se ajustaron y la pCl<sub>50</sub> se determinó usando técnicas convencionales. Las pCl<sub>50</sub>s se promediaron para determinar un valor medio, para un mínimo de 2 experimentos.

Como se determinó usando el procedimiento anterior, los compuestos de los ejemplos 1-80 presentaron una pCl<sub>50</sub> entre aproximadamente 5,0 y 9,0. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 4 y 16 inhibieron la RIP2 quinasa en el procedimiento anterior con una pCl<sub>50</sub> media de aproximadamente 7,5 y 8,5, respectivamente. Los compuestos de los ejemplos 4, 6, 16, 21, y 23 inhibieron la RIP2 quinasa en el procedimiento anterior con una pCl<sub>50</sub> media en el intervalo de aproximadamente 7,0-9,0.

Preparación de RIPK2 etiquetada con FLAG His:

El ADNc de RIPK2 humano de longitud completa (serina-treonina quinasa 2 de interacción con receptor) se obtuvo de Invitrogen (Carlsbad, California, E.U.A., ID de Clon: IOH6368, RIPK2-pENTR 221). La clonación de LR con Gateway® se usó para recombinar específicamente al sitio RIPK2 hacia el extremo 3' a una FLAG-6His N-terminal contenida dentro del vector de destino pDEST8-FLAG-His6 de acuerdo con el protocolo descrito por Invitrogen. La transfección en células de insecto de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se realizó usando Cellfectin® (Invitrogen), de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Células Sf9 se hicieron crecer en medio de crecimiento Excell 420 (SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, EE.UU.; Andover, Hampshire RU) a 27 °C, 80 rpm en un matraz con agitación hasta un volumen suficiente para inocular un biorreactor. Las células se hicieron crecer en un biorreactor de volumen de trabajo de 50 litros (Applikon, Foster City, California, EE.UU.; Schiedam, Países Bajos) a 27 °C, 30 % de oxígeno disuelto y una velocidad de agitación de 60-140 rpm hasta que el volumen requerido se logró con una concentración de aproximadamente 3,7x10<sup>6</sup> células/ml. Las células de insecto fueron infectadas con baculovirus a una multiplicidad de infección (MOI) de 12,7. El cultivo se continuó durante una fase de expresión de 43 horas. Las células infectadas fueron removidas del medio de crecimiento por centrifugación a 2500 g usando centrifuga continua Viafuge (Carr) a una velocidad de flujo de 80 litros/hora. La pastilla de células fue inmediatamente congelada y posteriormente suministrada para purificación.

Procedimiento de purificación I: 9,83 x 10<sup>10</sup> células de insecto fueron resuspendidas en 1,4 l de tampón de lisis (50mM de Tris (pH 8,0), 150 mM de NaCl, 0,5mM de NaF, 0,1 % de Triton X-100, 1ml/litro de conjunto de cóctel inhibidor de proteasa III (disponible de EMD Group; CalBiochem/Merck Biosciences, Gibbstown, New Jersey, E.U.A.; Damstadt, Alemania) y fueron procesadas por homogeneizador Dounce sobre hielo. La suspensión después fue clarificada por centrifugación a 47,900 g durante 2 h a 4°C. El lisado se decantó de la pastilla insoluble y se cargó a una velocidad de flujo lineal de 16 cm/h sobre una columna de afinidad FLAG-M2 de 55 ml (2,6 x 10,4 cm) que había sido previamente equilibrada con tampón de 10 volúmenes de columna A (50 mM de Tris (pH 8,0), 150 mM de NaCl, 0,5 mM de NaF, 1ml/litro de conjunto de cóctel de inhibidor de proteasa III). La columna después se lavó con tampón A de 15 volúmenes de columna, y se eluyó con tampón B de 6 volúmenes de columna (tampón A +150 µg/ml de péptido 3X FLAG) a una velocidad de flujo lineal de 57 cm/h. Las fracciones identificadas por SDS-PAGE como conteniendo proteína de interés fueron dializadas para remover el péptido 3X FLAG de la preparación contra 5 l de tampón A (que no contenía el cóctel de inhibidor de proteasa) durante la noche, usando 10 kDa de tubo de diálisis delgado MWCO SnakeSkin. El procedimiento de purificación dio 11,3 mg de proteína total, con el RIPK2 presente a 40 % de pureza por escudriñamiento de densitometría de gel y la identidad fue confirmada por huellas de masa de péptido. Las proteínas contaminantes principales en la preparación fueron identificadas como especies degradadas de RIPK2 de peso molecular más bajo.

Procedimiento de purificación II: 100 g de células (fermentación a escala de 10 litros) se congelaron, se descongelaron y se resuspendieron en 1 l de tampón de lisis (50 mM de Tris HCl pH 7,5, 250 mM de NaCl, 0,1 mM de TCEP, 3 ml de cóctel de inhibidor de proteasa) y se lisaron por homogeneización a alta presión a 703 kg/cm<sup>2</sup> una vez (Avestin). La suspensión después fue clarificada por centrifugación a 35,000 g durante 45 minutos a 4 °C. El sobrenadante fue recolectado por centrifugación e incubado en 5 ml de resina anti-FLAG-M2 que fue pre-equilibrada con tampón A (50 mM de Tris HCl pH 7,5, 250 mM de NaCl, 0,1 mM de TCEP). Después de la unión de proteína a 4 °C durante 1 hora, la resina se empacó en dos columnas desechables de 25 ml. Cada columna se lavó con 25 ml de tampón A y se eluyó con 10 ml (tampón A + 200 µg/ml de péptido Flag). El acervo de elución se concentró a 1 ml y se aplicó a una columna de dimensionamiento superdex 200 (16/60). Las fracciones que contenían el RIPK2 de longitud completa se recolectaron de acuerdo con los resultados del análisis de SDS-PAGE. El procedimiento de purificación dio 1,36 mg/l de proteína RIPK2 80 % pura y la identidad fue confirmada por huella de masa de péptido.

Ensayo biológico *in vivo*

La eficiencia de los inhibidores de RIP2 también se puede evaluar *in vivo* en roedores. La administración intraperitoneal (i.p) o intravenosa (i.v.) de L18-MDP en ratones ha mostrado inducir una respuesta inflamatoria a través de la activación de la vía de señalización de NOD2 (Rosenweig, H.L., et al. 2008, *Journal of Leukocyte Biology* 84:529-536). El nivel de respuesta inflamatoria en los ratones/ratas tratados con L18-MDP se monitoriza usando técnicas convencionales al medir los incrementos en los niveles de citoquina (IL8, TNF $\alpha$ , IL6 e IL-1 $\beta$ ) en el suero y/o fluido de lavado peritoneal y al medir el flujo entrante de neutrófilos al espacio peritoneal (en el que L18-MDP es dosificado i.p.) La inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por L18-MDP en roedores tratados se puede mostrar al predosificar con compuestos seleccionados de la presente invención, después al medir y comparar los niveles de citoquina (IL-8, TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) en el suero y/o fluido de lavado peritoneal y el flujo entrante de neutrófilos en el espacio peritoneal (cuando L18-MDP es dosificado i.p.) usando técnicas convencionales.

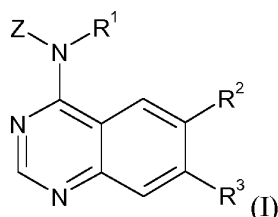
Por ejemplo, las ratas fueron predosificadas oralmente con un compuesto del ejemplo 4, 6, 16 o 21, a una dosis de 2 mg/kg o 10 mg/kg (8 ratas) y con prednisolona (8 ratas, usadas como un control positivo), seguido por dosificación con L18-MDP (50  $\mu$ g/rata) 0,25 h/min después de predosificación. Los niveles de citoquina combinados (IL8, TNF $\alpha$ , IL6 y IL-1 $\beta$ ) en muestras de sangre entera tomadas de las ratas en este estudio se midieron usando una detección basada en anticuerpo (plataforma Meso-Scale Discovery). La respuesta a la citoquina combinada se calculó como la respuesta promedio para las 4 citoquinas medidas en relación con la respuesta observada en los ratones tratados con vehículo, y se representan en las figuras como la media  $\pm$  error estándar de la media (n = 8 ratas/grupo).

## Referencias:

20 WO2011/011522, WO2009080200, WO2008/33747, WO2008/33749, US6.046.206, WO96/09294, CA2086968, WO93/07124, EP1199070, N.º Registro de CAS 1347460-85-8, *J. Med. Chem.* (2010), 53(3) 2000-2009.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

- 5  $R^1$  es H,  $-SO_2$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  $-CO$ -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 $R^2$  es  $-SR^a$ ,  $-SOR^a$ , o  $-SO_2R^a$ , en el que  $R^a$  es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, en el que:

- 10 dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cada uno independientemente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  $-SO_2$ -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, en el que dichos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), fenilo, (fenil)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno,  $-CF_3$ , hidroxilo, amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno,  $-CF_3$ , hidroxilo, amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, oxo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado de halógeno,  $-CF_3$ , hidroxilo, amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

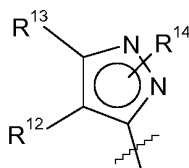
- 25  $R^3$  es H, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, hidroxi-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, ciano-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, ciano-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, carboxi-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi-, carboxi-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros-oxi-, en el que los grupos halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, o halo-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- contienen 2 o 3 átomos halo, y en el que los restos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) del cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)- están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); en el que el resto heterocicloalquilo de 4-6 miembros del heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o heterocicloalquilo de 4-6 miembros-oxi- está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de ciano, halo, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); Z es arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, sustituido con  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$ , en el que:

- 40  $R^4$  es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno,  $-CF_3$ , alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y cada uno de  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  está independientemente seleccionado de H, hidroxilo, halógeno,  $-CF_3$ , hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o Z es fenilo o piridilo sustituido con  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , en el que:

- 45  $R^8$  y  $R^9$  están ubicados en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, cuyo grupo heterocíclico de 5 miembros está sustituido con  $R^{11}$ ; en el que uno de  $R^{10}$  o  $R^{11}$  es H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno,  $-CF_3$ , alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y
- 50

el otro de R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup> es H, hidroxilo, halógeno, -CF<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o

Z es pirazolilo, que tiene la fórmula:



en la que:

R<sup>12</sup> es H, metilo o hidroximetilo;

R<sup>13</sup> es metilo, trifluorometilo o hidroximetilo;

R<sup>14</sup> es H, OH, o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup>, en el que el anillo heterocíclico contiene 1 átomo de nitrógeno;

en el que R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona cada uno independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenoxi, fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y aminocarbonilo, en los que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenil-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -CF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

con la condición de que el compuesto no sea:

*N*-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-[(metil)sulfonyl]-4-quinazolinamina,

*N*-[(3,4-diclorofenilo)metil]-6-(metiltio)-4-quinazolinamina,

*N*-[(3-fluoro-4-metoxifenilo)metil]-6-(metiltio)-4-quinazolinamina, o una sal del mismo.

2. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es H.

3. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>.

4. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>a</sup> es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- o R<sup>a</sup> es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) independientemente seleccionados.

5. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo.

6. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>3</sup> es H, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), halo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo alcoxi- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), heterociclo-oxi alquilo de 5-6 miembros, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, carboxi- alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)carbonilalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o hidroxilo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>).

7. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>3</sup> es H, cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetiloxi o tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi-.

8. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

9. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Z es pirazolilo, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno metilo y R<sup>14</sup> es H.

10. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es -SR<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> es CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;

R<sup>3</sup> es H, cloro, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetiloxi o tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi-; y

Z es benzo[d]tiazol-5-ilo o 5-fluoro-1*H*-indazol-3-ilo, o Z es pirazolilo, en el que R<sup>12</sup> es H o metilo, R<sup>13</sup> es metilo o trifluorometilo y R<sup>14</sup> es H o metilo.

## 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

- N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-quinazolinamina,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 5 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-quinazolinil]sulfonil]etanol,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-4-quinazolinamina,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonil)-4-quinazolinamina,  
 10 2-((4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil]etanol,  
 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-quinazolinamina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(1,3,4-trimetil-1*H*-pirazol-5-il)quinazolin-4-amina,  
 15 N-(6-(*terc*-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(isopropilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-etoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-etoxiquinazolin-4-il)-N-etilbenzo[d]tiazol-5-amina,  
 20 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etanol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(difluorometoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(metoximetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(ciclohexilmetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 25 3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 (R)-1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-2-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-propoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 30 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-(metiltio)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(7-(2-bromoetoxi)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butiltio)quinazolin-7-ol,  
 N-(6-(*terc*-butiltio)-7-isopropoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-isopropoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 35 etil 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropanoato,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-1-ol,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-7-etenil-4-quinazolinamina,  
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-7-etil-4-quinazolinamina,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-cloroquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 40 6-(*terc*-butilsulfonil)-7-cloro-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinazolin-4-amina,  
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(5-fluoro-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinazolinamina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4-cloro-3-metoxifenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 5-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)amino)-2-clorofenol,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxi-N-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)quinazolin-4-amina,  
 45 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(1*H*-indazol-6-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina,  
 (E)-3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)prop-2-en-1-ol,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)etanol,  
 50 (R)-metil 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propanoato,  
 (S)-metil 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propanoato,  
 metil 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propanoato, (R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 55 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)propan-1-ol,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acetamida,  
 ácido 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acético,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 60 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2-(isopropilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 3-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acrilato de (E)-metilo,  
 (E)-3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acrilamida,  
 ácido (E)-3-(4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*terc*-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)acrilico,  
 N-(6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(viniloxi)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 65 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-N,N-dimetilquinazolin-6-sulfonamida,

- 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-N-isopropil-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
*N*-(7-metoxi-6-(pirrolidin-1-ilsulfonil)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
*N*-(7-metoxi-6-(morfolinosulfonil)quinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina,  
 5 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxietil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)quinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxil-2-metilpropil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)pirrolidin-3-ol,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-hidroxipropil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-(2-metoxietil)quinazolin-6-sulfonamida,  
 10 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)quinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 ácido 1-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)pirrolidina-2-carboxílico,  
 1-(4-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)sulfonil)piperazin-1-il)etanona,  
 15 *N*-(2-(1*H*-tetrazol-5-il)etil)-4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-sulfonamida,  
 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-7-metoxi-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)quinazolin-6-sulfonamida,  
 o una sal del mismo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonil)-quinazolin-7-il)oxi)etanol, o una sal del mismo.
13. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.
16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en terapia.
17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por inhibición de RIP2 quinasa que se selecciona de uveítis, síndrome febril asociado con enzima convertidora de interleucina-1, dermatitis, lesión aguda de pulmón, diabetes mellitus tipo 2, artritis, artritis reumatoide, un trastorno intestinal inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extra-intestinal, prevención de lesión de isquemia de reperusión en trasplante de órganos sólidos, esteatohepatitis no provocada por el alcohol, esteatohepatitis provocada por el alcohol, hepatitis autoinmune, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau/sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegner y enfermedad pulmonar intersticial.
18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad o trastorno es síndrome de Blau.
19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad o trastorno es colitis ulcerativa.
20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad o trastorno es enfermedad de Crohn.
21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide.
22. Uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por RIP2 quinasa que se selecciona de uveítis, síndrome febril asociado con enzima convertidora de interleucina-1, dermatitis, lesión aguda de pulmón, diabetes mellitus tipo 2, artritis, artritis reumatoide, un trastorno intestinal inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extra-intestinal, prevención de lesión de reperusión por isquemia en trasplante de órganos sólidos, esteatohepatitis no provocada por el alcohol, esteatohepatitis provocada por el alcohol, hepatitis autoinmune, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau/sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegner y enfermedad pulmonar intersticial.

FIG. 1

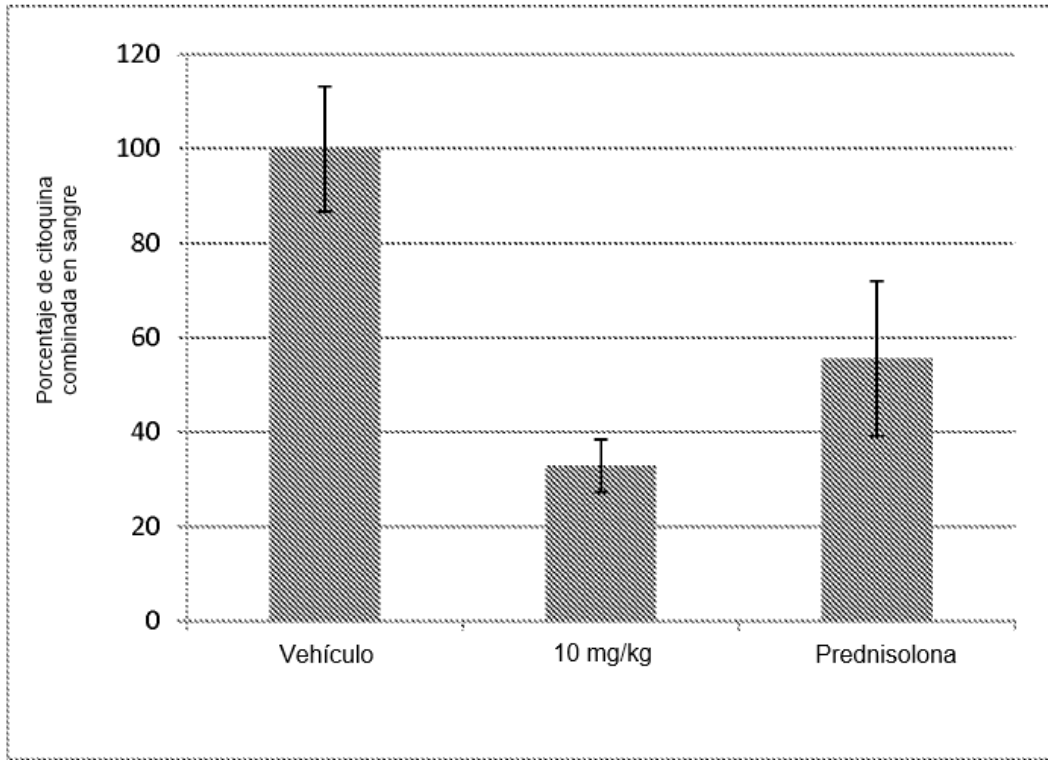


FIG. 2

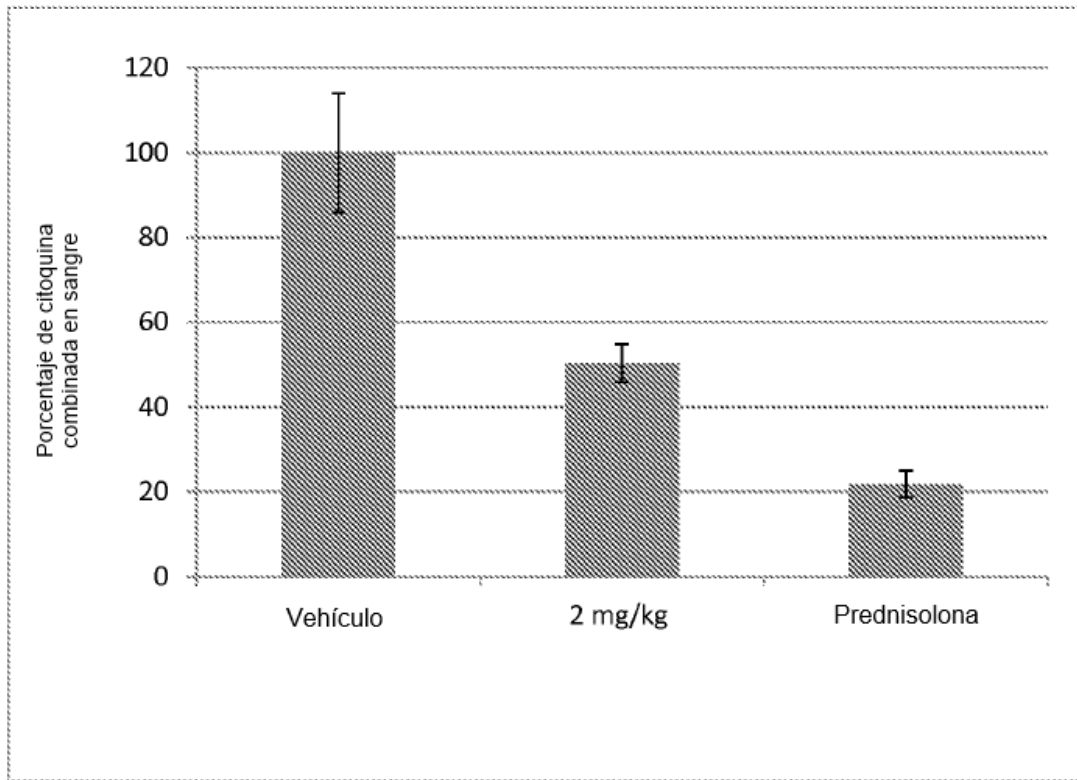




FIG. 3

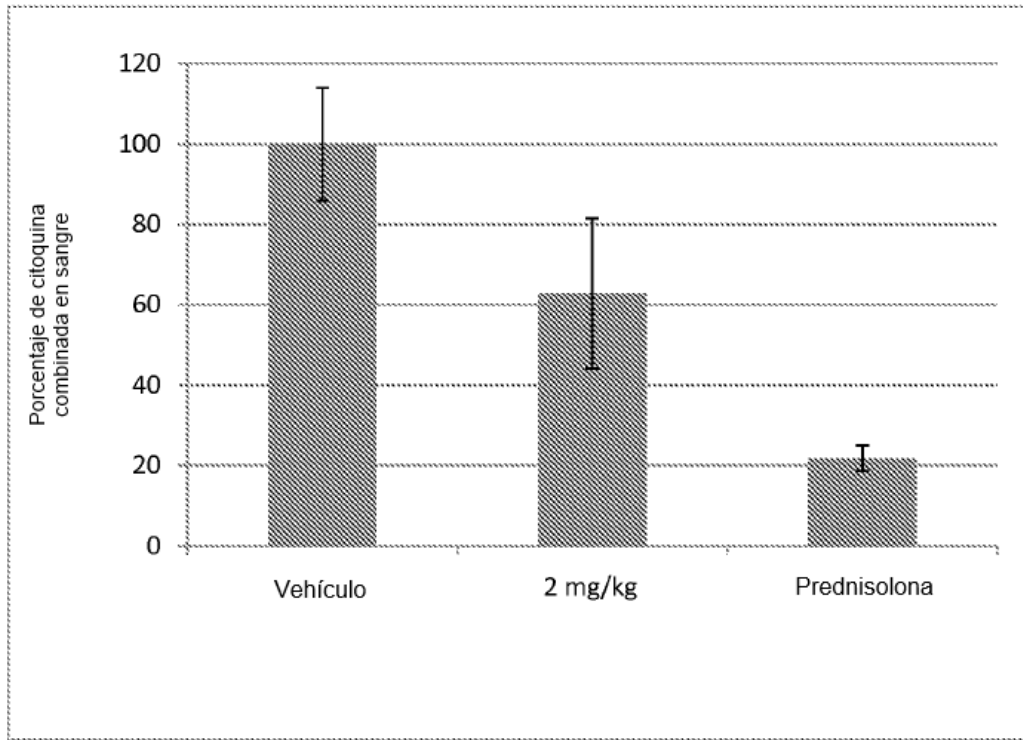


FIG. 4

