

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 173**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2014 PCT/US2014/042392**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14201409**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2014 E 14738957 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3008053**

54 Título: **Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa**

30 Prioridad:

14.06.2013 US 201361835333 P

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

09.05.2018

73 Titular/es:

**GILEAD CALISTOGA LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**EVARTS, JERRY;
KAPLAN, JOSHUA;
KIM, MUSONG;
PATEL, LEENA;
PERREAULT, STEPHANE;
PHILLIPS, GARY;
TREIBERG, JENNIFER, A. y
VAN VELDHUIZEN, JOSHUA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 667 173 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

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa

5 CAMPO

La presente exposición se refiere de manera general a inhibidores de la actividad de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y a nuevos compuestos que son inhibidores selectivos de la actividad de PI3K delta.

10 ANTECEDENTES

La señalización celular mediante las fosfoinositidas 3'-fosforiladas se ha implicado en una diversidad de procesos celulares, por ejemplo, la transformación maligna, la señalización de factores de crecimiento, la inflamación y la inmunidad. Ver generalmente Rameh et al., J. Biol. Chem. 274:8347-8350, 1999. La fosfatidilinositol-3-quinasa (PI 3-quinasa, PI3K) es responsable de generar dichos productos de señalización fosforilados. PI3K fue identificado originalmente como una proteína asociada a oncoproteínas víricas y tirosinas quinasa de receptores de factores de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI, por sus siglas en inglés) y sus derivados fosforilados en el hidroxilo 3' del anillo inositol. Ver Panayotou et al., Trends Cell Biol 2:358-60, 1992.

20 Se han propuesto tres clases de PI 3-quinasa (PI3K) basadas en sus especificidades de sustrato. Las PI3K de clase I fosforilan el fosfatidilinositol (PI), el fosfatidilinositol-4-fosfato y el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, respectivamente. Las PI3K de clase II fosforilan el PI y el fosfatidilinositol-4-fosfato y las PI3K de clase II fosforilan el PI.

25 La purificación inicial y clonación molecular de las PI-3 quinasa revela que era un heterodímero consistente en subunidades p85 y p110. Ver Otsu et al., Cell 65:91-104, 1991 e Hiles et al., Cell 70:419-29, 1992. Desde entonces se han identificado cuatro PI3K de clase I diferentes, denominadas PI3K isómero α, β, δ y γ, en las que cada una consiste en una subunidad catalítica de 110 kDa diferente y una subunidad reguladora. Más específicamente, tres de las subunidades catalíticas: p110α, p110β y p110δ, interactúan cada una con la misma subunidad reguladora, es decir, p85, mientras que p110γ interactúa con una subunidad reguladora p101 diferente. Tal como se indica posteriormente, los patrones de expresión de cada una de dichas PI3K en las células y tejidos humanos también son diferentes.

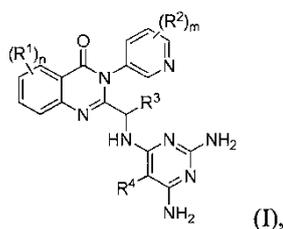
35 Se describe la identificación de la isoforma p110δ de PI 3-quinasa en Chantry et al., J. Biol. Chem. 272:19236-41, 1997. Se ha observado que la isoforma p110δ humana se expresa de manera restringida a ciertos tejidos. Se expresa a nivel elevado en los linfocitos y tejidos linfoides, indicando que la proteína podría desempeñar un papel en la señalización mediada por PI 3-quinasa en el sistema inmunológico. La isoforma p110δ se describe en las patentes US n° 5.858.753; n° 5.822.910 y n° 5.985.589. Ver también Vanhaesebroeck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:4330-5, 1997 y documento n° WO 97/46688.

40 Por lo tanto, existe una necesidad de agentes terapéuticos que inhiban los isómeros de PI3K para el tratamiento de trastornos o enfermedades que están mediadas por PI3K.

45 DESCRIPCIÓN RESUMIDA

La presente solicitud proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de isoformas de PI3K, tales como PI3Kδ. La solicitud proporciona además composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos de preparación de los compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria resultan útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones que están mediadas por isoformas de PI3K, tal como PI3Kδ. La solicitud proporciona además los compuestos para la utilización en terapia. La solicitud proporciona además compuestos para la utilización en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que está mediada por isoformas de PI3K. Además, la solicitud proporciona usos de los compuestos en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que está mediada por isoformas de PI3K.

55 En un aspecto, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I):



o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros de los mismos, en el que:

n es 0, 1, 2 o 3,

cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente o alcoxi sustituido opcionalmente,

m es 0, 1, 2 o 3,

cada R² es independientemente halo, alcoxi sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente,

R³ es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente y

R⁴ es ciano.

En un aspecto, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que:

n es 0, 1, 2 o 3,

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilo o alquilsulfonilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

m es 0, 1, 2 o 3,

cada R² se selecciona independientemente de entre halógeno, alcoxi, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

R³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con cicloalquilo y

R⁴ es ciano.

En algunas realizaciones, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o alquilsulfonilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, cada R¹ se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

En otras formas de realización, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que cada R² se selecciona independientemente de entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆. En todavía otras realizaciones, cada R² se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. En otras realizaciones, R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄. En todavía otras realizaciones, R³ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo.

En realizaciones adicionales, el compuesto presenta la estructura de fórmula (I), en la que n es 0, 1, 2, 3 o 4:

cada R¹ es, independientemente, halo, ciano, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente o SO₂R^{1x} en el que R^{1x} es alquilo sustituido opcionalmente;

m es 0, 1, 2 o 3,

cada R² es, independientemente, halo, -NH₂, alcoxialquilo sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente,

R³ es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxialquilo sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente y

R⁴ se selecciona de entre halo, ciano y -CONH₂.

En una realización adicional, el compuesto que presenta la estructura de fórmula (I), en la que:

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilo o alquilsulfonilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

m es 0, 1, 2 o 3,

cada R² se selecciona independientemente de entre halo, -NH₂, alcoxi, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

R³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con cicloalquilo y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

En otras realizaciones adicionales, los compuestos que presentan la estructura de fórmula (I), en la que R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, ciano y $-\text{CONH}_2$.

5 En alguna realización, el compuesto presenta la estructura de la fórmula (I) en la que n es 1 o 2. En otra realización, n es 1. En todavía otra realización, n es 2.

En otras realizaciones, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I) en la que m es 0, 1 o 2. En otra realización, m es 0. En otra realización, m es 1. En todavía otra realización, m es 2.

10 En determinadas realizaciones, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I) en la que:

n es 1 ó 2,
 cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilsulfonilo o alquilo, en el que la fracción alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno,
 15 m es 0, 1 ó 2,
 cada R^2 se selecciona independientemente de entre halo, alcoxi, alquilo o cicloalquilo, en el que las fracciones alcoxi, alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo o cicloalquilo,
 R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, en el que las fracciones alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o cicloalquilo, y
 20 R^4 es ciano.

En otras realizaciones, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I) en la que:

n es 1 ó 2;
 25 cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alquilsulfonilo C_{1-4} ,
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R^2 se selecciona independientemente: de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .
 30 R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y
 R^4 es ciano.

En otra realización, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que:

35 n es 1 ó 2;
 cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.
 m es 0, 1 ó 2,
 40 cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
 R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y
 45 R^4 es ciano.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros,
 50 o un solvato de los mismos, en la que:

n es 2 y m es 2,
 cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ,
 cada R^2 se selecciona independientemente: de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ,
 55 R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y
 R^4 es ciano.

En otras realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros,
 60 o un solvato de los mismos, en la que:

n es 1 y m es 2,
 65 cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ,

cada R^2 se selecciona independientemente: de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y

R^4 es ciano.

5 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

10 n es 2 y m es 1,
cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ,

R^2 se selecciona de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y

15 R^4 es ciano.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

20 n es 1 y m es 1,

R^1 se selecciona de entre halógeno, ciano, alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ,

R^2 se selecciona de entre halógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y

25 R^4 es ciano.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

30 n es 1 y m es 0,

R^1 se selecciona de entre halógeno, ciano, alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y

35 R^4 es ciano.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

40 n es 2 y m es 0,

cada R^1 se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y

45 R^4 es ciano.

En realizaciones adicionales, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

n es 1 ó 2,

50 cada R^1 se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilsulfonilo o alquilo, en el que la fracción alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno,

m es 0, 1 ó 2,

cada R^2 se selecciona independientemente de entre halo, $-NH_2$, alcoxialquilo, alquilo o cicloalquilo, en el que las fracciones alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo o cicloalquilo,

55 R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, en el que las fracciones alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o cicloalquilo, y

R^4 es ciano, halo o $-CONH_2$.

En otras realizaciones, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I) en la que:

60 n es 1 ó 2,

cada R^1 se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alquilsulfonilo C_{1-4} ,
 m es 0, 1 ó 2,

cada R^2 se selecciona independientemente: de entre halo, $-NH_2$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y

65 R^4 es ciano, halo o $-CONH_2$.

En otra realización, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que:

n es 1 ó 2,

5 cada R¹ se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

m es 0, 1 ó 2,

10 cada R² se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, -NH₂, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

15 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

n es 2 y m es 2,

20 cada R¹ se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄, cada R² se selecciona independientemente de entre halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

25 En otras realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

n es 1 y m es 2,

30 R¹ se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄, cada R² se selecciona independientemente de entre halo, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

35 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

n es 2 y m es 1,

40 cada R¹ se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄, R² se selecciona de entre halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

45 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

n es 1 y m es 1,

R¹ se selecciona de entre halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄,

R² se selecciona de entre halo, -NH₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

55 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros, o un solvato de los mismos, en la que:

n es 1 y m es 0,

R¹ se selecciona de entre halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

65 En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros,

o un solvato de los mismos, en la que:

n es 2 y m es 0,

cada R¹ se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros,

o un solvato de los mismos, en la que:

n es 1,

m es 1,

R¹ se selecciona de entre halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄,

R² es -NH₂,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros,

o un solvato de los mismos, en la que:

n es 2,

m es 1,

cada R¹ se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

cada R² es -NH₂,

R³ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y

R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

En determinadas realizaciones, los inhibidores de PI3K son los compuestos seleccionados de la Tabla 1 o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de isómeros del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos son los atropisómeros. En algunas otras realizaciones, los compuestos son el enantiómero (S). En algunas otras realizaciones, los compuestos son el enantiómero (R). En otras realizaciones adicionales, los compuestos son atropisómeros.

La solicitud proporciona además una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de isómeros del mismo, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de vehículo farmacéuticamente aceptable pueden seleccionarse de entre portadores, adyuvantes y excipientes.

En la presente memoria se proporciona además un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de tratamiento de una enfermedad o condición en un ser humano que lo necesita, mediante la administración en el ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de isómeros del mismo. Se proporciona además un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que está mediada por isoformas de PI3K. La solicitud proporciona además la utilización de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que está mediada por isoformas de PI3K. En determinadas realizaciones, la enfermedad o condición está asociada o mediada por PI3K. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer. En determinadas otras realizaciones, la enfermedad o condición es un trastorno inflamatorio. En otras realizaciones, la enfermedad o condición es una enfermedad autoinmunitaria. En realizaciones adicionales, la enfermedad o condición es un cáncer.

En la presente memoria se proporciona además un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de inhibición de la actividad de las quinasas de un polipéptido fosfatidilinositol 3-quinasa delta mediante la puesta en contacto del polipéptido con un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de isómeros del mismo. En la presente memoria se proporciona además un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de inhibición de la actividad de quinasas de un polipéptido fosfatidilinositol 3-quinasa delta mediante la puesta en contacto del polipéptido con un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de isómeros del mismo.

Se proporciona además un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de inhibición de las reacciones inmunológicas excesivas o destructivas, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de

fórmula (I) indicado en la presente memoria o una sal o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros de los mismos, tales como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus. Además, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de inhibición de las reacciones inmunológicas excesivas o destructivas, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria o una sal o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros de los mismos, tal como soriasis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se proporciona además un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de interrupción de la función leucocitaria que comprende poner en contacto los leucocitos con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) indicado en la presente memoria o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de isómeros del mismo.

Se proporciona además un compuesto de fórmula (I) para la utilización en un método de inhibición del crecimiento o proliferación de células de cáncer, que comprende poner en contacto las células de cáncer con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de isómeros del mismo. En algunas realizaciones, las células de cáncer son de origen hematopoyético. En determinadas realizaciones, el cáncer es linfoma, leucemia o tumor sólido.

Se proporciona además un kit que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros del mismo. El kit puede comprender además un marcaje y/o instrucciones de utilización del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o condición en un ser humano que lo necesita. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición puede estar asociada o mediada por la actividad de PI3K δ . En algunas otras realizaciones, la enfermedad o condición puede estar asociada o mediada por la actividad de PI3K δ y/o PI3K β .

Se proporcionan además artículos fabricados que incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros del mismo, y un recipiente. En una realización, el recipiente puede ser un vial, jarra, ampolla, jeringa prerrellena o una bolsa intravenosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La descripción a continuación proporciona métodos, parámetros y similares ejemplares. Sin embargo, debe reconocerse que dicha descripción no pretende ser limitativa del alcance de la presente exposición sino que, por el contrario, se proporciona a modo de descripción de realizaciones ejemplares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos, expresiones y símbolos a continuación pretenden de manera general presentar los significados indicados posteriormente, excepto en la medida en que el contexto en que se utilizan indique lo contrario.

Un guión ("-") que no se encuentre entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ se une mediante el átomo de carbono.

La referencia a "aproximadamente" en relación a un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) realizaciones que se refieren a dicho valor o parámetro de por sí. Por ejemplo, la descripción referente a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada no ramificada o ramificada monorradical. Tal como se utiliza en la presente memoria, alquilo presenta 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-20}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-8}), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-6}) o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-4}). Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. En el caso de que se haga referencia a un residuo alquilo con un número específico de carbonos, todos los isómeros geométricos con ese número de carbonos puede encontrarse comprendido; de esta manera, por ejemplo, "butilo" puede incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" puede incluir n-propilo e isopropilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de alquilo cíclico. Tal como se utiliza en la presente memoria, cicloalquilo presenta entre 3 y 20 átomos de carbono anular (es decir, cicloalquilo C_{3-20}) o 3 a 12 átomos de carbono anular (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), 3 a 8 átomos de carbono anular (es decir, cicloalquilo C_{3-8}), o 3 a 6 átomos de carbono anular (es decir, cicloalquilo C_{3-6}). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de alquilo cíclico, con uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se utiliza en la presente memoria, heterocicloalquilo presenta 2 a 20 átomos de carbono anular (es decir, heterocicloalquilo C_{2-20}), 2 a 12 átomos de carbono anular (es decir, heterocicloalquilo C_{2-12}), o 2 a 8 átomos de carbono anular (es decir, heterocicloalquilo C_{2-8})

y 1 a 5 heteroátomos anulares, 1 a 4 heteroátomos anulares, 1 a 3 heteroátomos anulares, 1 o 2 heteroátomos anulares o 1 heteroátomo anular seleccionados independientemente de entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Entre los ejemplos de grupos heterocicloalquilo pueden incluirse pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidínilo y morfolinilo.

5 El término "alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Entre los ejemplos de grupos alcoxi pueden incluirse metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

10 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que presenta un único anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos fusionados (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). Entre los ejemplos de grupos arilo pueden incluirse 6 a 20 átomos de carbono anular (es decir, arilo C₆₋₂₀) o 6 a 12 átomos de carbono anular (es decir, arilo C₆₋₁₂). Sin embargo, arilo no comprende ni se solapa de modo alguno con heteroarilo, definido por separado posteriormente. En el caso de que se fusionen uno o más grupos arilo con un anillo heteroarilo, el sistema anular resultante es un heteroarilo.

15 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que presenta un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo puede ser un anillo aromático, monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos anulares restantes de carbono. Tal como se utiliza en la presente memoria, heteroarilo incluye 1 a 20 átomos de carbono anular (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), 1 a 12 átomos de carbono anular (es decir, heteroarilo C₁₋₁₂) o 1 a 8 átomos de carbono anular (es decir, heteroarilo C₁₋₈) y 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos anulares, 1 o 2 heteroátomos anulares o 1 heteroátomo anular seleccionado independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. Heteroarilo no comprende ni se solapa con arilo tal como se ha definido anteriormente.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sustituido" se refiere a que uno o más cualesquiera átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado han sido sustituidos por una fracción no hidrógeno, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no resulte excedida.

30 El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia seguidamente indicado puede producirse o no producirse y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Además, la expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno cualesquiera en el átomo o grupo designado puede sustituirse o no sustituirse por una fracción no hidrógeno.

35 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno o más sustituyentes, incluyendo, por ejemplo, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ciano, halo, carbonilo y NR₂, en el que cada R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquil-C(O)-, alquil-OC(O)- o H₂NC(O)-. En algunas realizaciones, un alquilo sustituido puede presentar 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 1 a 2 sustituyentes o 1 sustituyente. En otra realización, un alquilo sustituido puede presentar 1 a 4 sustituyentes. Por ejemplo, un alquilo sustituido es haloalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo. En algunas realizaciones, un alquilo sustituido es haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₁₋₄ o heterocicloalquilo C₁₋₄. En algunas otras realizaciones, un alquilo sustituido es haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilalquilo C₁₋₄ o heterocicloalquilalquilo C₁₋₄. Entre los ejemplos del grupo de alquilo sustituido pueden incluirse -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -CH₂FCH₃, -CHF₂CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo o ciclobutilpropilo.

40 La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que presenta uno o más sustituyentes, incluyendo, por ejemplo, alquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ciano, halo, carboxilo, hidroxilo y -NR₂, en el que cada R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilC(O)-, alquilOC(O)- o H₂NC(O)-. En algunas realizaciones, un cicloalquilo sustituido puede presentar 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 1 a 2 sustituyentes o 1 sustituyente. En otra realización, un cicloalquilo sustituido puede presentar 1 a 4 sustituyentes. Por ejemplo, un alquilo sustituido es haloalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo. En algunas realizaciones, un alquilo sustituido es haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ o heterocicloalquilo C₁₋₄. En otro ejemplo, un cicloalquilo sustituido es halocicloalquilo o alquilocicloalquilo. En algunas realizaciones, un cicloalquilo sustituido es halocicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₂₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₂₋₅.

50 La expresión "heterocicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo heterocicloalquilo que presenta uno o más sustituyentes, incluyendo, por ejemplo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ciano, halo, carboxilo, hidroxilo y -NR₂, en el que cada R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilC(O)-, alquilOC(O)- o H₂NC(O)-. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo sustituido puede presentar 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 1 a 2 sustituyentes o 1 sustituyente. En otra realización, un heterocicloalquilo sustituido puede presentar 1 a 4 sustituyentes. En determinadas realizaciones, un heterocicloalquilo sustituido puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

La expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que presenta uno o más sustituyentes, incluyendo, por ejemplo, halo, -OR, -NR₂, -C(O)NR'₂, -SO₂NR'₂, alquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, amino, ciano y carboxilo, en los que cada R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilC(O)-, alquilOC(O)- o H₂NC(O)- y cada R' es, independientemente, hidrógeno, alquilo o haloalquilo. En algunas realizaciones, un arilo sustituido puede presentar 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 1 a 2 sustituyentes o 1 sustituyente.

La expresión "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo que presenta uno o más sustituyentes, incluyendo, por ejemplo, alquilo, haloalquilo, halo, -NR₂, -OR, -C(O)OR, heterocicloalquilo, arilo y ciano, en los que cada R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilC(O)-, alquilOC(O)- o H₂NCCO-. En algunas realizaciones, un heteroarilo sustituido puede presentar 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 1 a 2 sustituyentes o 1 sustituyente. En otra realización, un heteroarilo sustituido puede presentar 1 a 4 sustituyentes. En determinadas realizaciones, un heteroarilo sustituido puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

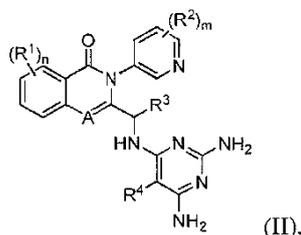
La expresión "sulfonilo sustituido" se refiere al grupo "SO₂R", en el que R se refiere a un sustituyente, incluyendo, por ejemplo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo y R se sustituye adicionalmente con alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo. El término "sulfonilo" se refiere al grupo "-SO₂R", en el que R se refiere a un sustituyente, incluyendo, por ejemplo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo. En algunas realizaciones, el grupo sulfonilo es alquilsulfonilo en el que R es alquilo. Entre los ejemplos de grupo sulfonilo puede incluirse SO₂CH₃, SO₂CH₂CH₃ o SO₂Ph.

El término "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena no ramificada o ramificada tal como se ha definido anteriormente, en la que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un halógeno. Por ejemplo, en el caso de que un residuo se sustituya por más de un halógeno, puede hacerse referencia al mismo mediante la utilización de un prefijo correspondiente al número de fracciones de halógeno unidas. Por ejemplo, dihaloarilo, dihaloalquilo y trihaloarilo se refieren a arilo y alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, aunque no necesariamente, el mismo halógeno; de esta manera, por ejemplo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo y 3,5-difluoro-4-clorofenilo se encuentran comprendidos dentro del alcance de dihaloarilo. Entre otros ejemplos de un grupo haloalquilo se incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

Pueden utilizarse determinados nombres químicos alternativos utilizados comúnmente. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo de "alquilo" divalente, un grupo de "arilo" divalente, etc. también pueden denominarse grupo "alquilenilo" o grupo "alquilenilo", grupo "arileno" o grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique lo contrario, en donde se hace referencia a las combinaciones de grupos en la presente memoria como una fracción, por ejemplo, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el que la fracción se une al resto de la molécula.

40 Compuestos inhibidores de PI3K

La presente solicitud proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de isoformas de PI3K, tales como PI3K δ . En un aspecto, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la fórmula (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

A es N o CH,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

cada R¹ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, haloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, halo, ciano, NHC(=O)alquilén-N(R^{1x})₂, NO₂, OR^{1x}, OCF₃, N(R^{1x})₂, OC(=O)R^{1x}, C(=O)R^{1x}, C(=O)OR^{1x}, aril-OR^{1y}, Het, NR^{1x}C(=O)alquilén-C(=O)OR^{1x}, aryl-O-alquilén-N(R^{1x})₂, aril-O-C(=O)R^{1x}, alquilén-C(=O)OR^{1x}, O-alquilén-C(=O)OR^{1x}, alquilén-O-alquilén-C(=O)OR^{1x}, C(=O)NR^{1x}SO₂R^{1x}, alquilén-N(R^{1x})₂, alquilén-N(R^{1x})₂, C(=O)NR^{1x}-alquilén-OR^{1x}, C(=O)NR^{1x}alquilén-Het, O-alquilén-N(R^{1x})₂, O-alquilén-CH(OR^{1y})CH₂N(R^{1x})₂, O-alquilén-Het, O-alquilén-OR^{1x}, O-alquilén-NR^{1x}C(=O)OR^{1x}, NR^{1x}-alquilén-N(R^{1x})₂, NR^{1x}C(=O)R^{1x}, NR^{1x}C(=O)N(R^{1x})₂, N(SO₂-alquilo)₂, NR^{1x}(SO₂-alquilo), SO₂R^{1x}, SO₂N(R^{1x})₂, OSO₂CF₃, alquilén-arilo, alquilén-Het, alquilén-OR^{1y}, alquilén-

$N(R^{1x})_2$, $C(=O)N(R^{1x})_2$, $NHC(=O)$ alquilén-arilo, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, aril-O-alquilén- $N(R^{1x})_2$, aril- $OC(=O)R^{1y}$, $NHC(=O)$ alquilén-heterocicloalquilo, $NHC(=O)$ alquilén-Het, O-alquilén-O-alquilén- $C(=O)OR^{1y}$, $C(=O)$ alquilén-Het o $NHC(=O)$ halo-alquilo,

en el que Het es un anillo heterocíclico de 5 o 6 elementos que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que el anillo heterocíclico de 5 o 6 elementos es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y en el que Het se encuentra sustituido opcionalmente con alquilo o $C(=O)OR^{1x}$,

en el que R^{1x} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, alquilén- $N(R^{1x})_2$, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo, alquilenarilo, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente o alquilenheteroarilo o dos grupos R^{1x} juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos, que opcionalmente contiene por lo menos un heteroátomo,

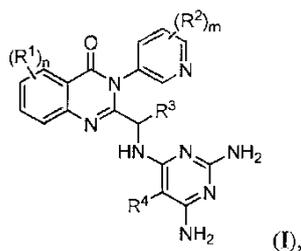
en el que R^{1y} es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilenarilo y alquilenheteroarilo,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4, cada R^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, halo, ciano, alquilo sustituido opcionalmente, haloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o $NR^{2x}R^{2y}$, en el que cada R^{2x} y R^{2y} es independientemente hidrógeno, $C(O)R^{2s}$ o $C(O)OR^{2s}$, en el que R^{2s} es alquilo sustituido opcionalmente,

R^3 es hidrógeno, cicloalquilo sustituido opcionalmente o alquilo sustituido opcionalmente y

R^4 es hidrógeno, ciano, $CON(R^{4a})_2$, SO_2 -alquilo, halo o haloalquilo, en los que cada R^{4a} es independientemente hidrógeno o alquilo sustituido opcionalmente.

En una realización, la solicitud proporciona los compuestos que presentan la estructura de la fórmula (I) que funcionan como inhibidores de isoformas de PI3K, tales como PI3K δ . La estructura de la fórmula (I) se muestra a continuación:



O una sal o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros o solvato de los mismos, en los que cada n, R^1 , m, R^2 , R^3 y R^4 son tal como se ha definido para la fórmula (II).

En otras realizaciones, el compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I), en la que:

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada R^1 es independientemente halo, ciano, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente o alcoxi sustituido opcionalmente,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada R^2 es independientemente halo, alcoxi sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente,

R^3 es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente y

R^4 es ciano.

En otras realizaciones, los compuestos que presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

n es 1, 2 ó 3,

cada R^1 es independientemente halo, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , en el que la fracción alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno o cicloalquilo,

m es 0, 1, 2 o 3,

cada R^2 es independientemente halo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , en los que las fracciones alcoxi, alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo o cicloalquilo,

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , en el que las fracciones alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo o cicloalquilo, y

R^4 es ciano.

En todavía otras realizaciones, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que:

- n es 1 ó 2,
 cada R¹ se selecciona independientemente de entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R² se selecciona independientemente de entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
 R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y
 R⁴ es ciano.

En otra realización, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

- n es 1 ó 2,
 cada R¹ se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R² se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
 R³ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y
 R⁴ es ciano.

En otras realizaciones, el compuesto que presenta la estructura de la fórmula (I), en la que:

- n es 0, 1, 2, 3 ó 4,
 cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente o alcoxi sustituido opcionalmente,
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4,
 cada R² es, independientemente, halo, -NH₂, alcoxialquilo sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente,
 R³ es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxialquilo sustituido opcionalmente o heterocicloalquilo sustituido opcionalmente y
 R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

En otras realizaciones, los compuestos que presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

- n es 1, 2 ó 3,
 cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, en el que la fracción alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno o cicloalquilo,
 m es 0, 1, 2 o 3,
 cada R² es independientemente halo, -NH₂, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, en los que las fracciones alcoxi, alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo o cicloalquilo,
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, en el que las fracciones alquilo o cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo o cicloalquilo, y
 R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

En todavía otras realizaciones, los compuestos presentan la estructura de fórmula (I), en la que:

- n es 1 ó 2,
 cada R¹ se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R² se selecciona independientemente de entre halo, -NH₂, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
 R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y
 R⁴ es ciano, halo o -CONH₂.

En otra realización, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

- n es 1 ó 2,

cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

m es 0, 1 ó 2,

5 cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y

10 R^4 es ciano, halo o -CONH₂.

En otra realización, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

n es 1 ó 2,

15 cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

m es 0, 1 ó 2,

20 cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y

R^4 es ciano.

25

En otra realización, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

n es 1 ó 2,

30 cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

m es 0, 1 ó 2,

35 cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y

R^4 es flúor, cloro o bromo,

40 En otra realización, los compuestos presentan la estructura de la fórmula (I), en la que:

n es 1 ó 2,

45 cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

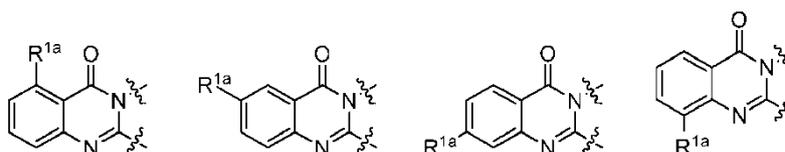
m es 0, 1 ó 2,

50 cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, -NH₂, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo y

R^4 es -CONH₂.

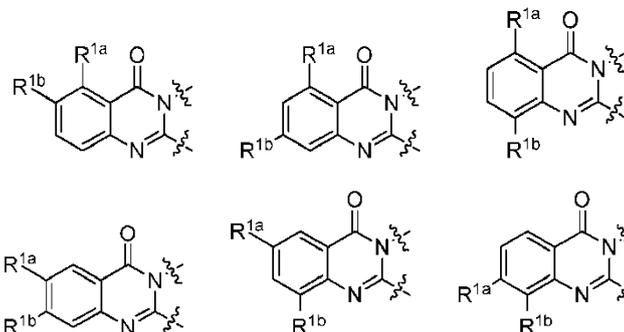
55 En una realización de fórmula (I), n es 0. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4. En otras realizaciones, n es 1, 2 o 3. En determinadas realizaciones, n es 1 ó 2. En una realización, n es 1. En la realización en la que n es 1, la fracción R^1 puede estar situada en cualquier posición del anillo quinazolinona, tal como se ilustra posteriormente.



60 En otra realización, n es 2. En realizaciones en las que n es 2, ambos R^1 pueden ser iguales o diferentes. Dos fracciones R^1 pueden estar situadas en dos posiciones cualesquiera del anillo quinazolinona tal como se ilustra

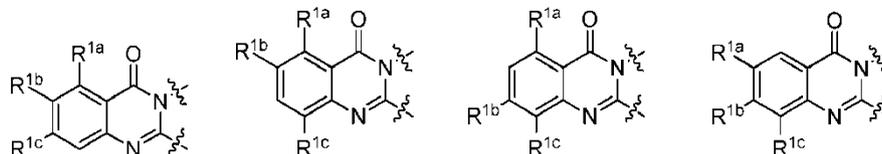
posteriormente. Por ejemplo, dos fracciones R¹ pueden encontrarse en posiciones para-, meta- u orto- una respecto a la otra.

5



10

En todavía otra realización, n es 3. En realizaciones en las que n es 3, todos los R¹ pueden ser iguales o diferentes o dos R¹ pueden ser iguales o diferentes del tercer R¹. Tres fracciones R¹ pueden estar situadas en tres posiciones cualesquiera del anillo quinazolinona tal como se ilustra posteriormente. Por ejemplo, el primer R¹ puede encontrarse en orto respecto al segundo R¹ y el primer R¹ puede encontrarse en para respecto a R¹.



15

En todavía otra realización, n es 4. En realizaciones en las que n es 4, todos los R¹ pueden ser iguales o diferentes, tres R¹ pueden ser iguales y diferentes del cuarto R¹, dos R¹ pueden ser iguales y diferentes del tercer y cuarto R¹.



20

En algunas realizaciones de fórmula (I), cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo sustituido opcionalmente, haloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o alquilsulfonilo sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo sustituido opcionalmente o alquilsulfonilo sustituido opcionalmente.

25

En algunas otras realizaciones de fórmula (I), cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente, haloalquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente, alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente o alquilsulfonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente, alcoxi C₃₋₆ sustituido opcionalmente, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente o alquilsulfonilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente. En otras realizaciones, cada R¹ es independientemente halo, ciano, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o alquilsulfonilo C₁₋₄.

30

35

En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R¹ se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo. En algunas realizaciones, cada R¹ es independientemente flúor, cloro, yodo, ciano, metilo, difluorometilo (-CHF₂), trifluorometilo (-CF₃), etilo, metoxi, metilsulfonilo (-SO₂CH₃), ciclopropilmetilo o ciclopropilo. En una realización, cada R¹ es independientemente flúor, cloro, ciano, metilsulfonilo, metilo o trifluorometilo.

40

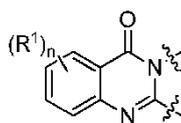
En algunas realizaciones de fórmula (I), en la que n es 1, R¹ es halo, ciano, alquilo sustituido opcionalmente, haloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, hidroxilo, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente o cicloalquilo sustituido opcionalmente. En otras realizaciones de fórmula (I) en la que n es 1, R¹ es independientemente halo, ciano, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o alquilsulfonilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones en las que n es 1, R¹ es flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, -CHF₂, -CF₃, fluoroetilo, fluoropropilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo. En otra realización en la que n es 1, R¹ es flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo (-CF₃) o metilsulfonilo (-SO₂CH₃). En otra realización en la que n es 1, R¹ es flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo (-CF₃) o metilsulfonilo (-SO₂CH₃). La fracción R¹ puede estar situada en cualquier posición del anillo quinazolinona.

45

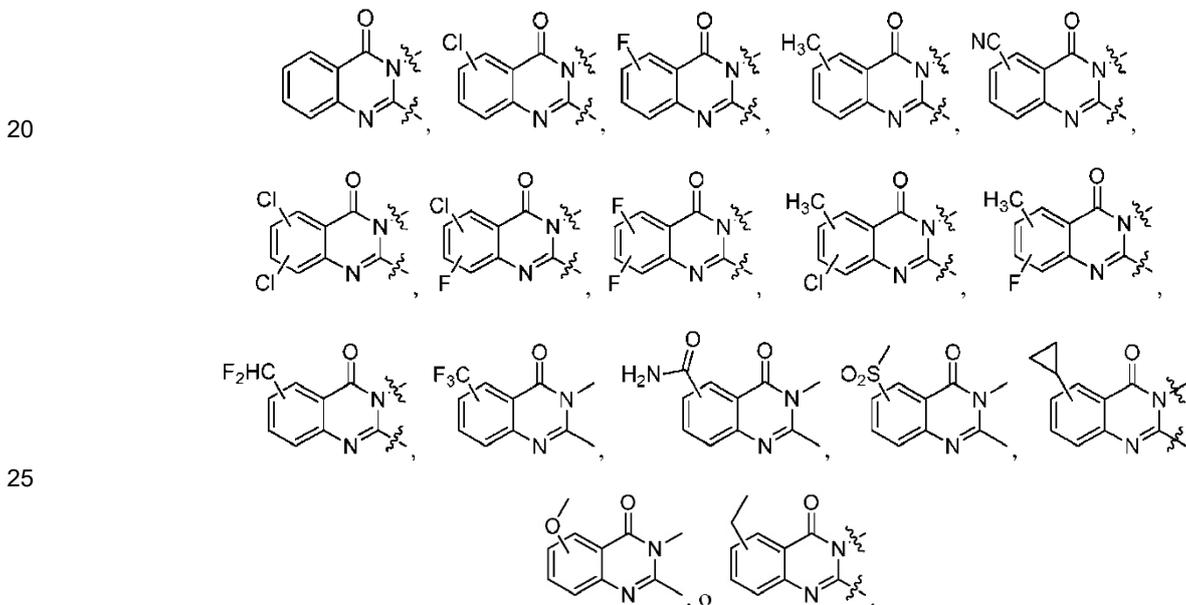
5 En otras realizaciones de fórmula (I) en la que n es 2, ambos R¹ son independientemente halo, que pueden ser iguales (por ejemplo, ambos R¹ son flúor, cloro o yodo) o diferentes (por ejemplo, un R¹ es flúor y el otro R¹ es cloro). En otras realizaciones en las que n es 2, un R¹ es halo y el otro R¹ es alquilo sustituido opcionalmente. En otras realizaciones en las que n es 2, un R¹ es halo y el otro R¹ es cicloalquilo sustituido opcionalmente. En otras realizaciones en las que n es 2, un R¹ es halo y el otro R¹ es ciano. En realizaciones adicionales, cada R¹ se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo (-CF₃) o metilsulfonilo (-SO₂CH₃). En otras realizaciones de fórmula (I) en la que n es 2, un R¹ es bromo y el otro R¹ es flúor.

10 En determinadas realizaciones en las que n es 2, ambos R¹ son cloro o ambos R¹ son flúor. En otras realizaciones en las que n es 2, un R¹ es cloro y el otro R¹ es flúor; un R¹ es cloro y el otro R¹ es metilo; un R¹ es flúor y el otro R¹ es metilo; un R¹ es flúor y el otro R¹ es ciano; un R¹ es cloro y el otro R¹ es ciano. En otras realizaciones determinadas en la que n es 2, un R¹ es bromo y el otro R¹ es flúor. Las dos fracciones R¹ pueden estar situadas en dos posiciones cualesquiera del anillo quinazolinona tal como se ilustra posteriormente.

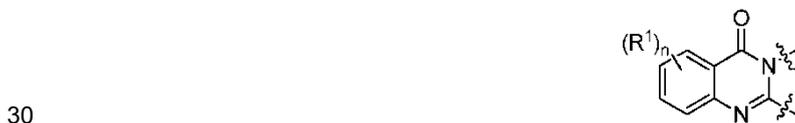
15 En algunas realizaciones, la fracción:



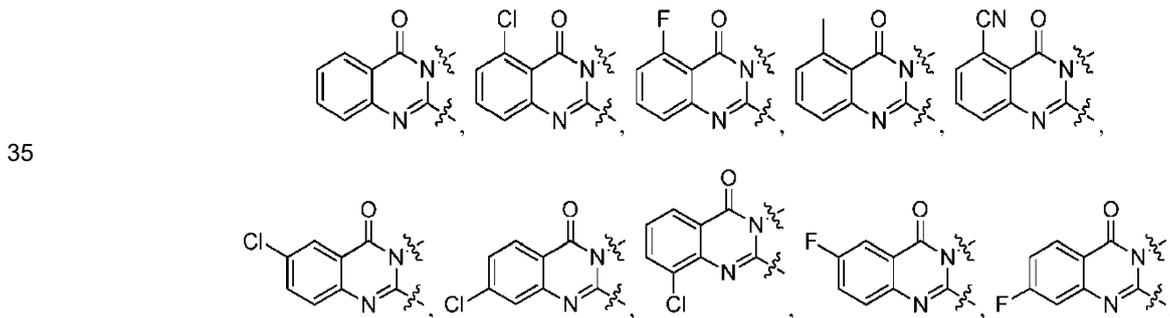
de fórmula (I) es:

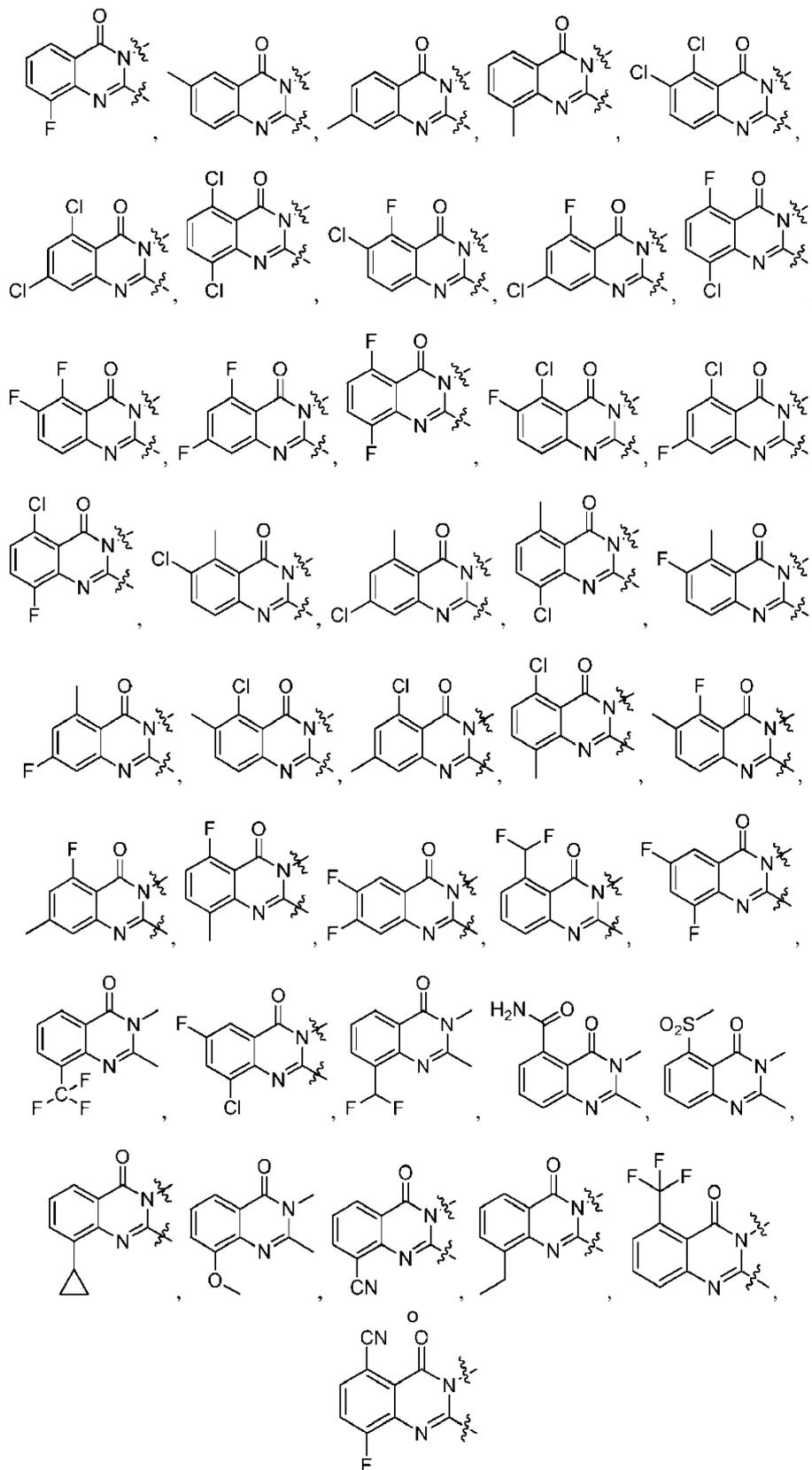


En determinadas realizaciones, la fracción

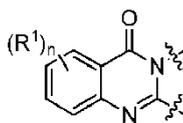


de fórmula (I) es:

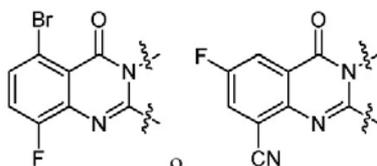




En otras realizaciones, la fracción



de fórmula (I) es:

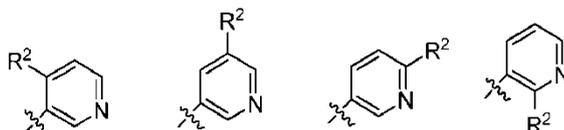


5

Todas y cada una de las variaciones de n y R^1 pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de m , R^2 y R^3 tal como se indica en la fórmula (I), tal y como si se indicase individualmente todas y cada una de las combinaciones.

10

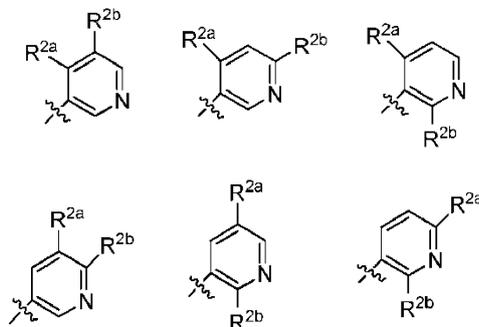
En algunas realizaciones de fórmula (I), m es 0. En determinadas realizaciones, m es 1, 2, 3 o 4. En otras realizaciones, m es 1, 2 o 3. En todavía otras realizaciones, m es 1 o 2. En una realización, m es 1. La fracción R^2 puede estar situada en cualquier posición del anillo piridinilo, tal como se ilustra posteriormente.



15

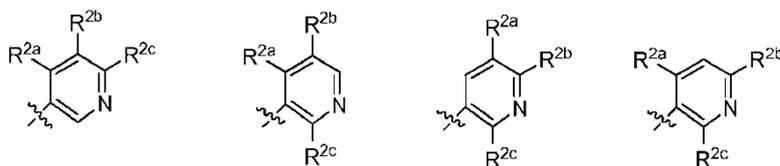
En otra realización, m es 2. En realizaciones en las que m es 2, ambos R^2 pueden ser iguales o diferentes. Las dos fracciones R^2 pueden estar situadas en dos posiciones cualesquiera del anillo piridinilo tal como se ilustra posteriormente.

20



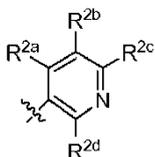
25

En todavía otra realización, m es 3. En realizaciones en las que m es 3, todos los R^2 pueden ser iguales o diferentes o dos R^2 pueden ser iguales o diferentes del tercer R^2 . Las tres fracciones R^2 pueden estar situadas en tres posiciones cualesquiera del anillo piridinilo tal como se ilustra posteriormente.



30

En una realización determinada, m es 4. En realizaciones en las que m es 4, todos los R^2 pueden ser iguales o diferentes, tres R^2 pueden ser iguales y diferentes del cuarto R^2 , o dos R^2 pueden ser iguales y diferentes del tercer y cuarto R^2 .



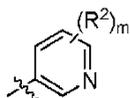
35

- En algunas realizaciones de fórmula (I), cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo sustituido opcionalmente, heteroalquilo sustituido opcionalmente, haloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente o cicloalquilo sustituido opcionalmente. En otras realizaciones de fórmula (I), cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, haloalquilo sustituido opcionalmente o cicloalquilo sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones, cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, haloalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, alcoxi C_{1-6} sustituido opcionalmente o cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones de fórmula (I), cada R^2 es independientemente halo, $-NH_2$, ciano, alquilo sustituido opcionalmente, heteroalquilo sustituido opcionalmente, haloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente o cicloalquilo sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^2 es independientemente halo, $-NH_2$, ciano, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, haloalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, alcoxi C_{1-6} sustituido opcionalmente o cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^2 es independientemente halo, $-NH_2$, ciano, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, haloalquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, alcoxi C_{1-4} sustituido opcionalmente o cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, cada R^2 es independientemente flúor, cloro, yodo, bromo, $-NH_2$, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, $-CHF_2$, $-CF_3$, fluoroetilo, difluoroetilo, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización, cada R^2 es independientemente flúor, cloro, metoxi, metilo, $-NH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$ o ciclopropilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^2 es independientemente halo, ciano, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, haloalquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente, alcoxi C_{1-4} sustituido opcionalmente o cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, cada R^2 es independientemente flúor, cloro, yodo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, $-CHF_2$, $-CF_3$, fluoroetilo, difluoroetilo, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización, cada R^2 es independientemente flúor, cloro, metoxi, metilo, $-CHF_2$, $-CF_3$ o ciclopropilo.
- En algunas realizaciones de fórmula (I) en la que m es 1, R^2 es halo, ciano, haloalquilo sustituido opcionalmente, alquilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o alcoxi sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones en las que m es 1, R^2 es flúor, cloro, yodo, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} . En otras realizaciones en las que m es 1, R^2 es flúor, cloro, metoxi, metilo, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, $-CHF_2$, $-CF_3$, fluoroetilo, difluoroetilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización en la que m es 1, R^2 es flúor, cloro, metoxi, metilo, difluorometilo ($-CHF_2$), trifluorometilo ($-CF_3$) o ciclopropilo. La fracción R^2 puede estar situada en cualquier posición del anillo piridinilo. En determinadas realizaciones en las que m es 1, R^2 es flúor, cloro, yodo, bromo, $-NH_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} . En otras realizaciones en las que m es 1, R^2 es flúor, cloro, metoxi, metilo, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, $-NH_2$, $-CHF_2$, $-CF_2$, fluoroetilo, difluoroetilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización en la que m es 1, R^2 es flúor, cloro, $-NH_2$, metoxi, metilo, difluorometilo ($-CHF_2$), trifluorometilo ($-CF_3$) o ciclopropilo. La fracción R^2 puede estar situada en cualquier posición del anillo piridinilo.
- En algunas realizaciones de fórmula (I) en la que m es 2, ambos R^1 son independientemente halo, que pueden ser iguales (por ejemplo, ambos R^2 son flúor o cloro) o diferentes (por ejemplo, un R^2 es flúor y el otro R^2 es cloro). En otras realizaciones en las que m es 2, ambos R^2 , independientemente, son alquilo sustituido opcionalmente, que pueden ser iguales (por ejemplo, ambos R^2 son metilos) o que pueden ser diferentes (por ejemplo, un R^2 es metilo y el otro R^2 es etilo). En otras realizaciones en las que m es 2, ambos R^2 , independientemente, son haloalquilo sustituido opcionalmente, que pueden ser iguales (por ejemplo, ambos R^2 son $-CF_3$) o que pueden ser diferentes (por ejemplo, un R^2 es $-CF_3$ y el otro R^2 es $-CF_3$). En todavía otras realizaciones en las que m es 2, ambos R^2 , independientemente, son alcoxi sustituido opcionalmente, que pueden ser iguales (por ejemplo, ambos R^2 son metoxi) o que pueden ser diferentes (por ejemplo, un R^2 es metoxi y el otro R^2 es etoxi). En algunas realizaciones en las que m es 2, ambos R^2 , independientemente, son cicloalquilo sustituido opcionalmente, que pueden ser iguales (por ejemplo, ambos R^2 son ciclopropilos) o que pueden ser diferentes (por ejemplo, un R^2 es metilciclopropilo y el otro R^2 es ciclopropilo). En otras realizaciones en las que m es 2, un R^2 es ciano, un R^2 es halo y el otro R^2 es haloalquilo sustituido opcionalmente, un R^2 es halo y el otro R^2 es alquilo sustituido opcionalmente, un R^2 es halo y el otro R^2 es alcoxi sustituido opcionalmente, un R^2 es halo y el otro R^2 es cicloalquilo sustituido opcionalmente, un R^2 es alquilo sustituido opcionalmente y el otro R^2 es cicloalquilo sustituido opcionalmente o un R^2 es alquilo sustituido opcionalmente y el otro R^2 es alcoxi sustituido opcionalmente. En realizaciones adicionales, cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, $-NH_2$, metoxi, metilo, difluorometilo ($-CHF_2$), trifluorometilo ($-CF_3$) o ciclopropilo. En todavía otras realizaciones en las que m es 2, un R^2 es $-NH_2$ y el otro R^2 es alquilo sustituido opcionalmente.
- En determinadas realizaciones de fórmula (I) en la que m es 2, ambos R^2 son flúor, ambos R^2 son cloro, ambos R^2 son metoxi, ambos R^2 son metilo o ambos R^2 son ciclopropilo. En todavía otras realizaciones en las que m es 2, un R^2 es flúor y el otro R^2 es cloro, un R^2 es flúor y el otro R^2 es ciano, un R^2 es cloro y el otro R^2 es ciano, un R^2 es flúor y el otro R^2 es $-CF_3$, un R^2 es flúor y el otro R^2 es $-CHF_2$, un R^2 es cloro y el otro R^2 es $-CF_3$, un R^2 es cloro y el otro R^2 es $-CHF_2$, un R^2 es ciano y el otro R^2 es $-CF_3$, un R^2 es ciano y el otro R^2 es $-CHF_2$, un R^2 es flúor y el otro R^2 es metilo, un R^2 es cloro y el otro R^2 es metilo, un R^2 es flúor y el otro R^2 es ciclopropilo o un R^2 es cloro y el otro R^2 es

ciclopropilo. En realizaciones adicionales, un R^2 es $-NH_2$ y el otro R^2 es metilo. Las fracciones R^2 pueden estar situadas en dos posiciones cualesquiera del anillo piridinilo.

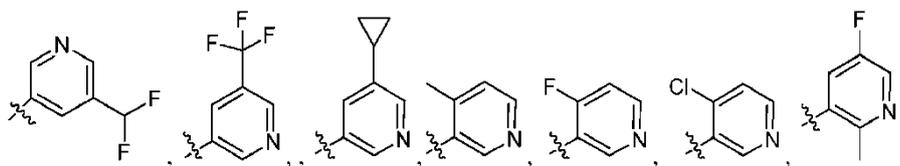
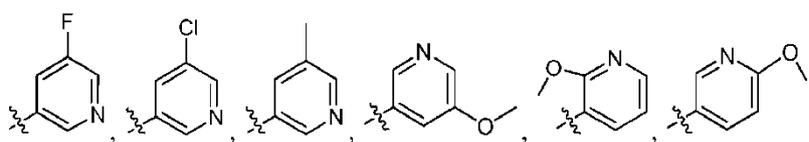
5 En todavía otras realizaciones de fórmula (I) en la que m es 3, uno o dos R^2 son independientemente halo, que pueden ser iguales (por ejemplo, dos R^2 son flúor) o que pueden ser diferentes (por ejemplo, R^2 es flúor y el otro R^2 es cloro), el tercer R^2 es alcoxi sustituido opcionalmente (por ejemplo, el tercer R^2 es metoxi). En otra realización en la que m es 3, un R^2 es alquilo sustituido opcionalmente, otro R^2 es alcoxi sustituido opcionalmente y el tercer R^2 es halo. Las tres fracciones R^2 pueden estar situadas en tres posiciones cualesquiera del anillo piridinilo.

10 En algunas realizaciones, la fracción

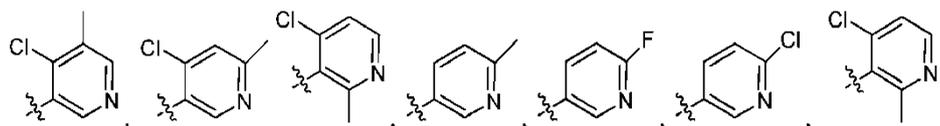
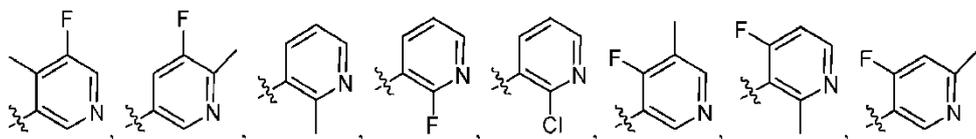


de fórmula (I) es:

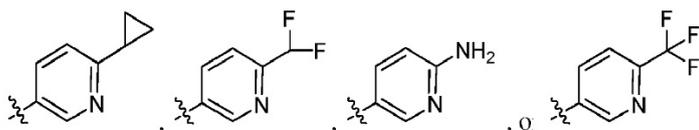
15



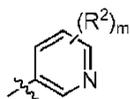
20



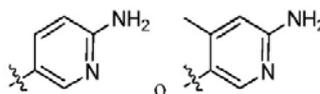
25



En algunas otras realizaciones, la fracción



30 de fórmula (I) es:



35 Todas y cada una de las variaciones de m y R^2 pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n , R^1 y R^3 tal como se indica en la fórmula (I), tal como si se indicase individualmente todas y cada una de las combinaciones.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R^3 es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, heteroalquilo sustituido

opcionalmente, heteroalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente o cicloalquilo sustituido opcionalmente. En otras realizaciones de fórmula (I), R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente o cicloalquilo C_{3-8} sustituido opcionalmente. En una realización, R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo o ciclopropiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras realizaciones, R^3 es metilo, etilo, ciclopropilmetilo o ciclopropilo. En otras realizaciones, R^3 es metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo o ciclopropilo.

Todas y cada una de las variaciones de R^3 pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n , R^1 , m y R^2 tal como se indica en la fórmula (I), tal como si se indicase individualmente todas y cada una de las combinaciones.

En realizaciones adicionales, R^4 es hidrógeno, ciano, $-C(O)N(R^{4a})_2$ o halo, en las que cada R^{4a} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones adicionales, R^4 es ciano, halo, $-C(O)N(R^{4a})_2$ en el que cada R^{4a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En determinadas realizaciones adicionales, R^4 es ciano, flúor, bromo, cloro o $-C(O)NH_2$. En determinadas realizaciones, R^4 es ciano, cloro o $-C(O)NH_2$. El experto en la materia entenderá que " $-C(=O)NH_2$ ", " $-C(O)NH_2$ " y " $-CONH_2$ " son equivalentes y se utilizan intercambiamente. Todas y cada una de las variaciones de R^4 pueden combinarse con todas y cada una de las variaciones de n , R^1 , m y R^2 y R^3 tal como se indica en la presente memoria, tal como si se indicase individualmente todas y cada una de las combinaciones.

En algunas realizaciones de fórmula (I):

n es 1 ó 2,
 cada R^1 es, independientemente, halo, ciano, alquilsulfonilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ,
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R^2 es, independientemente, halo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ,
 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y
 R^4 es ciano.

En una realización de fórmula (I):

n es 1 ó 2,
 cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, metilsulfonilo, ciano, metilo y trifluorometilo,
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, metoxi, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o ciclopropilo,
 R^3 es metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo y
 R^4 es ciano.

En algunas otras realizaciones de fórmula (I),

n es 1 ó 2,
 cada R^1 es, independientemente, halo, ciano, alquilsulfonilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ,
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R^2 es independientemente halo, $-NH_2$, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ,
 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y
 R^4 es ciano, halo o $-CONH_2$.

En otra realización de fórmula (I),

n es 1 ó 2,
 cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, metilsulfonilo, ciano, metilo y trifluorometilo,
 m es 0, 1 ó 2,
 cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, $-NH_2$, metoxi, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o
 ciclopropilo, R^3 es metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo y
 R^4 es ciano, halo o $-CONH_2$.

En algunas otras realizaciones de fórmula (I),

n es 1 ó 2,
 cada R^1 es, independientemente, halo, ciano, alquilsulfonilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ; m es 0, 1 o 2,
 cada R^2 es independientemente halo, $-NH_2$, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ,
 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y
 R^4 es halo o $-CONH_2$.

En todavía otra realización de fórmula (I),

n es 1 ó 2,

cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y metilsulfonilo,

m es 0, 1 ó 2,

cada R^2 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, bromo, metoxi, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y

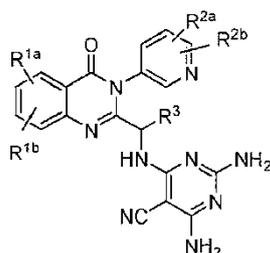
ciclopropilo,

R^3 se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo y ciclopropilmetilo y

R^4 es cloro, flúor, bromo o $-\text{CONH}_2$.

En algunas realizaciones de fórmula (I) en la que n es 2, m es 2 y R^4 es ciano, los compuestos presentan la estructura

de fórmula (IA):



(IA),

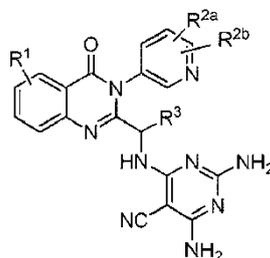
o una sal o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros o solvato de los mismos, en los que

cada R^{1a} y R^{1b} puede seleccionarse independientemente de entre las fracciones definidas para R^1 de fórmula (I);

cada R^{2a} y R^{2b} pueden seleccionarse independientemente de entre las fracciones definidas para R^2 de fórmula (I), y

R^3 es tal como se define para la fórmula (I).

En otras realizaciones de fórmula (I) en la que n es 1, m es 2 y R^4 es ciano, los compuestos presentan la estructura de fórmula (IB):



(IB),

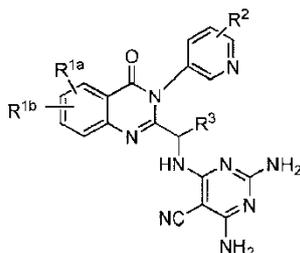
o una sal o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros o solvato de los mismos, en los que:

R^1 es tal como se define para la fórmula (I),

cada R^{2a} y R^{2b} pueden seleccionarse independientemente de entre las fracciones definidas para R^2 de fórmula (I); y

R^3 es tal como se define para la fórmula (I).

En otras realizaciones, en las que n es 2, m es 1 y R^4 es ciano, los compuestos presentan la estructura de fórmula (IC):

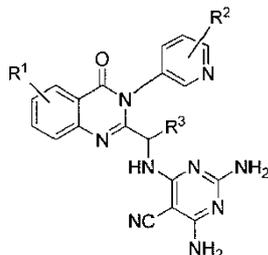


(IC),

o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros o solvato de los mismos, en los que:

- 5 cada R^{1a} y R^{1b} puede seleccionarse independientemente de entre las fracciones definidas para R^1 de fórmula (I);
 R^2 es tal como se define para la fórmula (I) y
 R^3 es tal como se define para la fórmula (I).

En otras realizaciones, en las que n es 1, m es 1 y R^4 es ciano, los compuestos presentan la estructura de fórmula (ID):



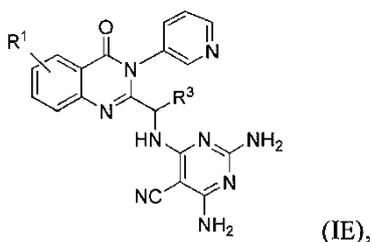
- 10 (ID),

o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros de los mismos, en el que:

- 15 R^1 es tal como se define para la fórmula (I),
 R^2 es tal como se define para la fórmula (I) y
 R^3 es tal como se define para la fórmula (I).

En otras realizaciones, en las que n es 1, m es 0 y R^4 es ciano, los compuestos presentan la estructura de fórmula (IE):

20



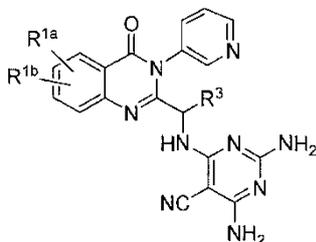
(IE),

o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros de los mismos, en el que:

- 25 R^1 es tal como se define para la fórmula (I) y
 R^3 es tal como se define para la fórmula (I).

En otras realizaciones, en las que n es 2, m es 0 y R^4 es ciano, los compuestos presentan la estructura de fórmula (IF):

30



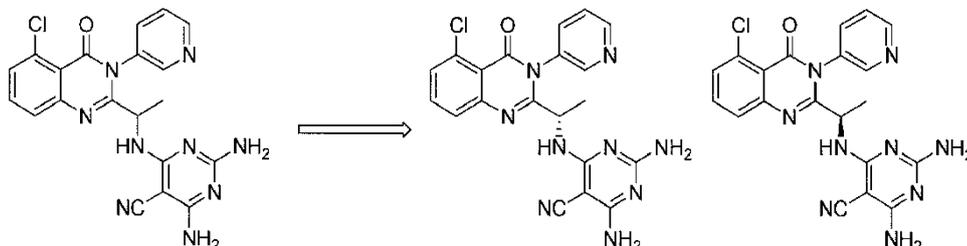
(IF),

o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de isómeros de los mismos, en el que:

- 35 cada R^{1a} y R^{1b} pueden seleccionarse de entre las fracciones definidas para R^1 de fórmula (I), y
 R^3 es tal como se define para la fórmula (I).

Debe entenderse que las realizaciones y estructuras indicadas en la presente memoria con respecto a la fórmula (I) resultan adecuadas para compuestos de cualquiera de las fórmulas detalladas en la presente memoria en donde corresponda.

- 5 Para los compuestos de la presente solicitud que incluyen uno o más centros quirales, cada estereoisómero único presenta un único número de compuesto. A título de ejemplo, la estructura a continuación que incluye un centro quiral puede resolverse en los enantiómeros (S) y (R).



- 10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el enantiómero (S).

- 15 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el enantiómero (R).

- La solicitud proporciona además una composición que contiene una mezcla de enantiómeros del compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición contiene el enantiómero (S) del compuesto y se encuentra sustancialmente libre de su enantiómero (R) correspondiente. En determinadas realizaciones, una composición sustancialmente libre de enantiómero (R) presenta menos de aproximadamente 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05% o 0,01% de enantiómero (R). En otras realizaciones, la composición que contiene el enantiómero (S) de un compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, predomina sobre su enantiómero (R) correspondiente en una proporción molar de por lo menos aproximadamente 9:1, de por lo menos aproximadamente 19:1, de por lo menos aproximadamente 40:1, de por lo menos aproximadamente 80:1, de por lo menos aproximadamente 160:1 o de por lo menos aproximadamente 320:1.

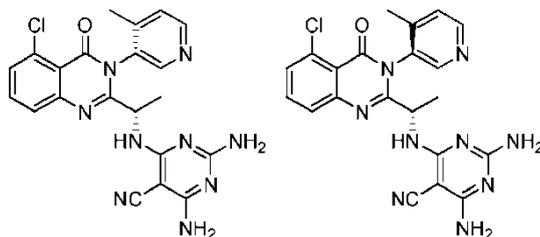
- La composición que contiene un compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede contener además el compuesto en exceso enantiomérico (e.e.). Por ejemplo, un compuesto con 95% de isómero (S) y 5% de isómero (R) puede presentar un e.e. de 90%. En algunas realizaciones, el compuesto presenta un e.e. de por lo menos aproximadamente 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%. En algunas de las realizaciones anteriormente proporcionadas, el compuesto se encuentra enantioméricamente enriquecido en isómero (S) del compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria.

- Se proporciona además una composición que comprende una mezcla de enantiómero (S) y enantiómero (R) de un compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la mezcla es una mezcla racémica. En otras realizaciones, la composición comprende el enantiómero (S) de un compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el enantiómero (S) del compuesto se encuentra presente en exceso respecto al enantiómero (R) correspondiente del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un atropisómero. En la presente memoria se proporciona además una composición que contiene una mezcla de atropisómeros del compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "atropisómeros" se refiere a estereoisómeros conformacionales que se observan en el caso de que la rotación en torno a un enlace sencillo en la molécula se bloquee, o se dificulte mucho, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace sencillo sean asimétricos, es decir, no requieran un estereocentro. En el caso de que la barrera rotacional en torno al enlace sencillo sea suficientemente elevada y la interconversión entre conformaciones sea suficientemente lenta, puede permitirse la separación y aislamiento de las especies isoméricas. Los atropisómeros son enantiómeros sin un único átomo asimétrico. En algunas realizaciones, los compuestos indicados en la presente memoria pueden contener una mezcla de diastereómeros.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto según cualquiera de las fórmulas indicadas en la

presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el atropisómero. A título de ejemplo, los atropisómeros se ejemplifican mediante las estructuras a continuación.



5 Los compuestos representativos de la presente solicitud se listan en la Tabla 1, posteriormente. Los compuestos en la Tabla 1 se han nombrado utilizando ChemBioDraw Ultra 12.0 y debe entenderse que pueden utilizarse otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes o con nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los compuestos también pueden nombrarse utilizando otros sistemas de nomenclatura y símbolos que son comúnmente reconocidos en las ciencias bioquímicas, incluyendo, por ejemplo, el Chemical Abstracts Service (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). La Tabla 1 muestra la denominación y numeración de los compuestos que representan las fórmulas indicadas en la presente memoria. Los compuestos proporcionados en la Tabla 1 pueden ser un único enantiómero (por ejemplo, el enantiómero (S) o el enantiómero (R)) o los compuestos pueden encontrarse presentes en una composición que presenta una mezcla enantiomérica. Se listan compuestos representativos adicionales en la Tabla 1a, posteriormente. Tal como los incluidos en la Tabla 1, los compuestos en la Tabla 1a se denominan utilizando ChemBioDraw Ultra 12.0. Los compuestos proporcionados en la Tabla 1a pueden ser un único enantiómero (por ejemplo, el enantiómero (S) o el enantiómero (R)) o los compuestos pueden encontrarse presentes en una composición que presenta una mezcla enantiomérica. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en las Tablas 1 y 1a son atropisómeros.

Tabla 1. Compuestos representativos

Nº	ESTRUCTURA	Nombre
1		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
2		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
3		(S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
4		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-2-ciclopropiletilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
5		(S)-2,4-diamino-6-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
7		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-metil-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
8		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-(metilsulfonyl)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
9		(S)-2,4-diamino-6-(1-(4-oxo-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
10		(S)-2-(1-(2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo
11		(S)-2,4-diamino-6-(1-(3-(5-fluoropiridín-3-il)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
12		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
13		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-cloropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
14		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-metoxipiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
15		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-(difluorometil)piridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo

16		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo	23		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
17		(S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo	24		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
18		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo	25		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
19		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-ciclopropilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo	26		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
20		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo	27		(S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
21		(S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo	28		(S)-2,4-diamino-6-(ciclopropil(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
22		(S)-2,4-diamino-6-(1-(8-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo	29		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-2-ciclopropiletilamino)pirimidín-5-carbonitrilo

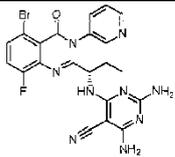
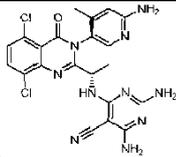
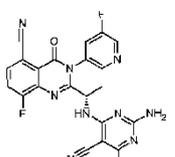
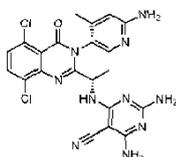
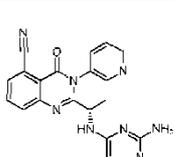
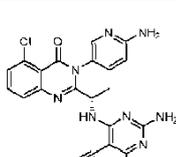
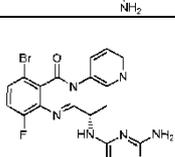
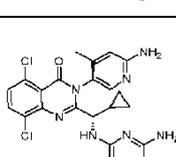
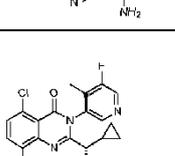
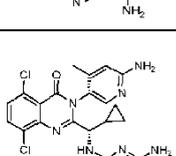
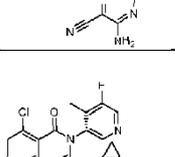
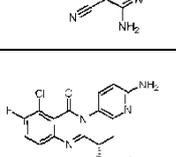
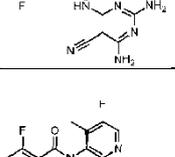
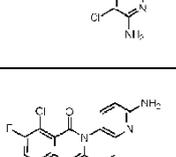
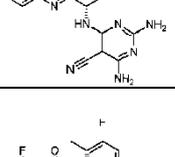
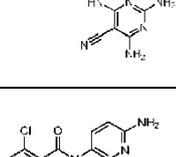
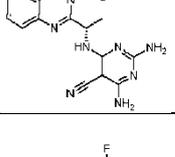
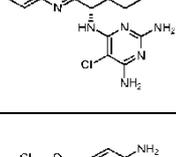
30		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-dicloro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
31		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
32		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
33		(S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
34		(S)-2-(1-(2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-ilamino)etil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo
35		(S)-2-(1-(2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-ilamino)propil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo
36		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
37		(S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
38		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
39		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
40		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
41		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
42		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-3-(4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
43		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-3-(4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo

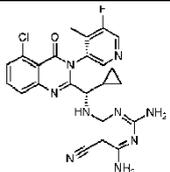
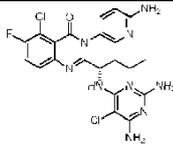
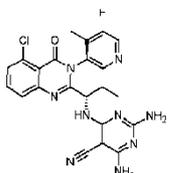
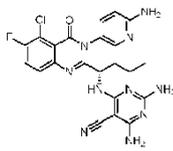
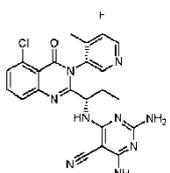
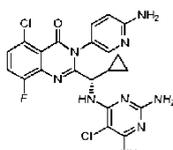
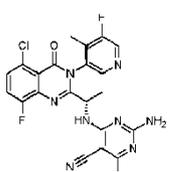
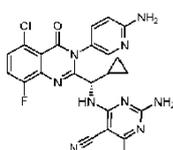
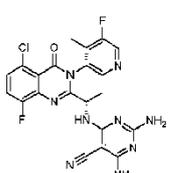
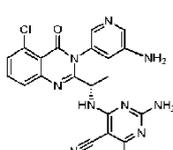
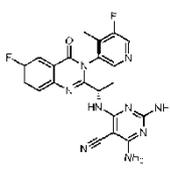
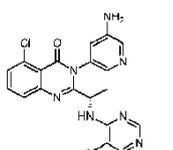
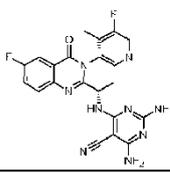
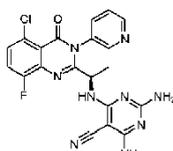
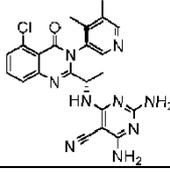
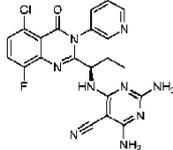
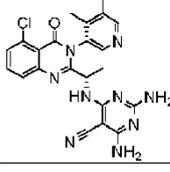
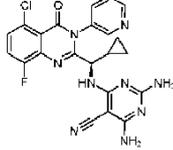
44		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-2-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
45		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-2-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
46		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo
47		(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo

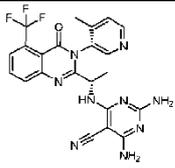
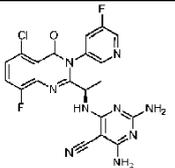
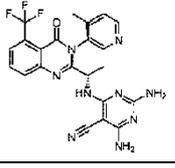
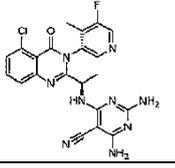
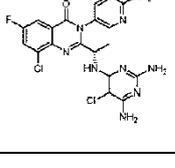
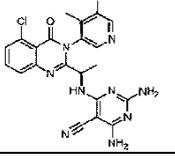
Tabla 1a. Compuestos representativos

Nº	Estructura	Nombre	Nº	Estructura	Nombre
48.		(S)-2,4-Diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	82		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
49.		(S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-5-(metilsulfonyl)-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona	83		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)quinazolín-4(3H)-ona
50.		(S)-2,4-Diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carboxamida	84		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
51.		(S)-5-Cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona	85		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)quinazolín-4(3H)-ona
52.		(S)-2-(1-((2,6-Diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-5-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona	86		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)propil)quinazolín-

					4(3H)-ona
53.		(S)-5-Cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona	87		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
54.		(S)-2-(1-((2,6-Diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo	88		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona
55.		(S)-2-(1-((2,6-Diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)propil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo	89		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)metil)quinazolín-4(3H)-ona
56.		(S)-2-(Ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)metil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo	90		(S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
57.		(S)-2,4-Diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	91		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
58.		(S)-2,4-Diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	92		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
59.		(S)-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)metil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo	93		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
60.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	94		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
61.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	95		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-

					carbonitrilo
62.		(S)-2-(1-((2,6-Diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)propil)-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo	96		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
63.		(S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo	97		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
64.		(S)-2,4-diamino-6-(((1-(5-bromo-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	98		(S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
65.		(S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	99		(S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
66.		(S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	100		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona
67.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	101		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
68.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	102		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)butil)quinazolín-4(3H)-ona
69.		(S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	103		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
70.		(S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-	104		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-

		4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil(amino)pirimidín-5-carbonitrilo			5-cloropirimidín-4-il(amino)etil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona
71.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	105		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
72.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	106		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona
73.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	107		(S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
74.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	108		(S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
75.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	109		(S)-4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
76.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	110		(R)-2,4-Diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
77.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4,5-dimetilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	111		(R)-2,4-Diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
78.		(S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4,5-dimetilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	112		(R)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
79.		(S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(4-	113		(R)-2,4-Diamino-6-((1-(5-

		metilpiridín-3-il)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo			cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
80.		(S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(4-(trifluorometil)3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo	114		(R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo
81.		(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona	115		(R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo

Además, la presente solicitud proporciona los compuestos según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales, tautómeros o isómeros farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en los que 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden sustituirse por un átomo de deuterio, o D, en donde 'n' es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Es conocido que el átomo de deuterio es un isótopo no radioactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden incrementar la resistencia al metabolismo y, de esta manera, pueden resultar útiles para incrementar la semivida de los compuestos de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, al administrarlos en un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527, 1984. Dichos compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos de la técnica, por ejemplo, mediante la utilización de materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por deuterio.

La presente solicitud proporciona además sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de administración y otros materiales que resultan útiles para preparar una composición farmacéutica que resulta adecuada para la utilización farmacéutica veterinaria o humana. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" se refiere a sales de compuestos farmacéuticos que conservan la efectividad y propiedades biológicas del compuesto subyacente y que no resultan indeseables desde el punto de vista biológico u otro punto de vista. Existen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos y bases útiles para la reacción con un compuesto subyacente para formar sales farmacéuticamente aceptables (sales de adición de ácido o sales de adición de base, respectivamente) son conocidos por el experto en la materia. De manera similar, los métodos de preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de un compuesto subyacente (tras la exposición) son conocidos del experto en la materia y se dan a conocer en, por ejemplo, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66(1), enero de 1977, y otras fuentes.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, en el caso de que los compuestos indicados en la presente memoria se obtengan en forma de una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse mediante basificación de una solución de la sal de ácido. A la inversa, en el caso de que el producto sea una base libre, puede producirse una sal de adición, en particular una sal de adición farmacéuticamente aceptable, mediante la disolución de la base libre en un solvente orgánico adecuado y el tratamiento de la solución con un ácido de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, fosfato, disfosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, así como sales con un ácido orgánico, tal como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxiethylsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato, tal como acetato, HOOC-(CH₂)_n-COOH, en el que n es 0 a 4. De manera similar, entre los cationes farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Además, en el caso de que los compuestos indicados en la presente memoria se obtengan en forma de una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse mediante basificación de una solución de la sal de ácido. El experto en la materia reconocerá diversas metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Un "solvato" se forma mediante la interacción de un solvente y un compuesto. Se proporcionan además los solvatos de sales de los compuestos de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria. Se proporcionan además los hidratos de los compuestos de cualquiera de las fórmulas.

- 5 Un "profármaco" incluye cualquier compuesto que se convierte en un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria al administrarlo en un sujeto, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco.

10 En determinadas realizaciones se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos, de los compuestos de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En dichas situaciones, el enantiómero o diastereómero individual, es decir, la forma ópticamente activa, puede obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución del racemato. La resolución de los racematos puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, métodos convencionales, tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o mediante cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Además, se proporcionan además formas Z y E (o formas *cis*- y *trans*-) de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos con dobles enlaces carbono-carbono. Se proporcionan además todas las formas tautoméricas de los compuestos de cualquiera de las fórmulas o sales, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan las formas de base libre de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o isómeros farmacéuticamente aceptables o mezcla de isómeros o solvatos de los mismos. En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan las formas de base libre de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o isómeros farmacéuticamente aceptables o mezcla de isómeros o solvatos de los mismos. En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan los enantiómeros R de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o isómeros farmacéuticamente aceptables o mezcla de isómeros o solvatos de los mismos. En otras realizaciones, en la presente memoria se proporcionan los atropisómeros de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o isómeros farmacéuticamente aceptables o mezcla de isómeros o solvatos de los mismos.

30 Las composiciones proporcionadas en la presente memoria que incluyen un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden incluir mezclas racémicas o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. La totalidad de dichas formas isoméricas de dichos compuestos se encuentra expresamente incluida en la presente memoria del mismo modo que si todas y cada una de las formas isoméricas se listase específicamente e individualmente.

40 En determinadas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan además formas cristalinas y amorfas de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o isómeros farmacéuticamente aceptables, una mezcla de isómeros o solvatos de los mismos.

45 En determinadas realizaciones, se proporcionan además quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un "quelato" se forma mediante la coordinación de un compuesto con un ión metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma mediante la interacción de un compuesto y otra molécula, en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, el acomplejamiento puede producirse mediante interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominados enlaces iónicos).

50 Usos terapéuticos de los compuestos

Los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal, isómeros o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades y/o condiciones mediadas por isómeros de PI3K, tal como PI3K δ . De esta manera, en la presente memoria se proporcionan métodos para inhibir uno o más isómeros de PI3K, tales como PI3K α , β , δ y γ . En una realización se proporcionan métodos para inhibir la actividad de PI3K δ utilizando un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los isómeros de PI3K pueden inhibirse selectiva o específicamente. Además, los compuestos pueden utilizarse para inhibir la actividad de PI3K terapéutica o profilácticamente. Además, los compuestos según la presente solicitud pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos pueden encontrarse en forma de compuestos, anticuerpos, polipéptidos o polinucleótidos. Tal como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "isómeros de PI3K" e "isoformas de PI3K" son equivalentes y se utilizan intercambiamente. En una realización, la solicitud proporciona un producto que comprende un compuesto indicado en la presente memoria y un agente terapéutico adicional en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencia en terapia, por ejemplo, un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición que está mediada por isoformas de PI3K.

Además, los agentes terapéuticos pueden ser aquellos que inhiben o modulan las actividades de la tirosina quinasa de Bruton, la tirosina quinasa del bazo, la quinasa reguladora de la señal de apoptosis, la quinasa de Janus, la lisil oxidasa, las proteínas de tipo lisil oxidasa o la metalopeptidasa de matriz. En realizaciones adicionales, los agentes terapéuticos pueden ser agentes que inhiben o modulan las actividades de una proteína que contiene un bromodominio, receptor de adenosina A2B, isocitrato deshidrogenasa, serina/treonina quinasa TPL2, receptor del dominio discoidina, serina/treonina proteína quinasa, IKK, MEK, EGFR, histona desacetilasa, proteína quinasa C o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar un compuesto de la fórmula indicada en la presente memoria o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz en un ser humano que lo necesita. El método puede utilizarse para tratar un paciente que presenta o se cree que presenta una enfermedad o condición los síntomas o patología de la cual se encuentra mediada por la expresión o actividad de PI3K δ . El método puede utilizarse para tratar un paciente que presenta o se cree que presenta una enfermedad o condición los síntomas o patología de la cual se encuentra mediada por la expresión o actividad de PI3K β . El paciente puede ser un mamífero o un ser humano.

Además de los usos terapéuticos, determinados compuestos de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presentan una o más propiedades seleccionadas de entre: (i) selectividad para cualquiera isoforma de PI3K, tal como PI3K δ ; (ii) estabilidad en los hepatocitos y (iii) potencia en un ensayo celular. En una realización, determinados compuestos de las fórmulas o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, presentan selectividad para cualquier isoforma de PI3K, tal como PI3K δ . En otras realizaciones, determinados compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presentan selectividad para por lo menos PI3K δ . En algunas otras realizaciones, determinados compuestos de las fórmulas o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presentan selectividad para PI3K δ y/o PI3K β . En todavía otras realizaciones, determinados compuestos de las fórmulas o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presenta una de las propiedades seleccionadas de entre: (i) selectividad para PI3K δ ; (ii) estabilidad en los hepatocitos e (iii) potencia en un ensayo celular. En todavía otras realizaciones, determinados compuestos de las fórmulas según la presente solicitud o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presentan: selectividad para PI3K δ y estabilidad en los hepatocitos, o selectividad para PI3K δ y potencia en un ensayo celular, o estabilidad en los hepatocitos y potencia en un ensayo celular. En algunas realizaciones, determinados compuestos de las fórmulas o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presentan selectividad para PI3K δ , estabilidad en los hepatocitos y potencia en un ensayo celular.

En otra realización, determinados compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presentan estabilidad en hepatocitos. La estabilidad en hepatocitos de un compuesto puede determinarse utilizando cualesquiera métodos actualmente conocidos de la técnica, incluyendo los métodos descritos en los Ejemplos, posteriormente. Por ejemplo, la estabilidad en hepatocitos puede caracterizarse basándose en la semivida. En algunas realizaciones, la semivida es aproximadamente igual o superior a 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas o 15 horas con la incubación en hepatocitos humanos.

En todavía otra realización, determinados compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos presentan potencia en un ensayo celular. La potencia en un ensayo celular puede determinarse utilizando cualesquiera métodos actualmente conocidos de la técnica, incluyendo los métodos descritos en los Ejemplos, posteriormente. En algunas realizaciones, la actividad en el ensayo celular es inferior a 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1nM, 0,1 nM o 0,01 nM.

Por ejemplo, determinados compuestos inhiben por lo menos un isómero de PI3K, incluyendo PI3K δ . Por ejemplo, los compuestos presentan una EC₅₀ en el ensayo celular descrito inferior a 10 nM y presentan una semivida en los hepatocitos superior a 3 horas.

El término "tratamiento" o "que trata" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los ítems siguientes:

- a) inhibir la enfermedad o condición (por ejemplo, reducir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o condición y/o reducir la extensión de la enfermedad o condición),
- b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados a la enfermedad o condición (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o condición, evitar o retrasar el agravamiento o avance de la enfermedad o condición y/o evitar o retrasar la extensión (por ejemplo, la metástasis) de la enfermedad o condición) y/o
- c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de enfermedad, proporcionando una remisión parcial o total de la enfermedad o condición, potenciar el efecto de otra medición, retrasar el avance de la enfermedad, incrementar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

El término "prevención" o "que previene" se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad o condición que provoca que los síntomas clínicos de la enfermedad o condición no se desarrollen. Los compuestos pueden administrarse, en algunas realizaciones, en un sujeto (incluyendo un ser humano) en riesgo o que presenta una historia familiar de la enfermedad o condición.

Los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, tal como un mamífero (incluyendo un ser humano) que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o manipulación. Los métodos indicados en la presente memoria pueden resultar útiles en la terapia humana y/o en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano. La expresión "ser humano que lo necesita" se refiere a un ser humano que presenta o que se sospecha que presenta enfermedades o condiciones que se beneficiarían de un tratamiento determinado, por ejemplo, del tratamiento con el inhibidor de PI3K de los compuestos según la presente solicitud.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente solicitud o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se refiere a una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento al administrarlo en un sujeto, proporcionando un beneficio terapéutico, tal como la mejora de los síntomas o la ralentización del avance de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para reducir un síntoma de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de la actividad de PI3K δ . La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del sujeto y la enfermedad o condición bajo tratamiento, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o condición y el modo de administración, que pueden ser fácilmente determinados por el experto ordinario en la materia.

El término "inhibición" indica una reducción de la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico. La expresión "inhibición de la actividad de los isómeros de PI3K" o variantes de la misma se refieren a una reducción de la actividad en cualquier isómero de PI3K (por ejemplo alfa, beta, gamma o delta) como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) o (II) o una sal o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros o solvato del mismo, respecto a la actividad del isómero de PI3K en ausencia de dicho compuesto o una sal o isómero farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros o un solvato del mismo. La expresión "inhibición de la actividad de PI3K δ " se refiere a una reducción de la actividad de PI3K δ como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, una mezcla de isómeros o solvato de los mismos, respecto a la actividad de PI3K(I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) o (II) en ausencia de dicho compuesto. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de PI3K δ puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento o con otros sujetos que no reciben el tratamiento. En algunas otras realizaciones, los compuestos que inhiben la actividad de PI3K δ también inhiben la actividad de PI3K β .

Sin pretender restringirse a ninguna teoría, la reducción de la actividad de PI3K δ puede deberse a la interacción directa del compuesto con PI3K δ o deberse a la interacción de los compuestos indicados en la presente memoria con otro u otros factores que, a su vez, afectan a la actividad de PI3K δ . Por ejemplo, la presencia de los compuestos de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede reducir la actividad de PI3K δ mediante la unión directa a PI3K δ , provocando (directa o indirectamente) que otro factor reduzca la actividad de PI3K δ o mediante la reducción (directa o indirecta) de la cantidad de PI3K δ presente en la célula u organismo.

Las expresiones "un compuesto de la presente solicitud", "un compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria" o una variante de las mismas se refieren a un compuesto que presenta la estructura de cualquiera de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) o (II). En alguna realización, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la estructura de la fórmula (I). En una realización, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la estructura de la fórmula (IA). En alguna realización, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la estructura de la fórmula (IB). En una realización determinada, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la estructura de la fórmula (IC). En otra realización, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la estructura de la fórmula (ID). En todavía otra realización, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la estructura de la fórmula (IE). En otra realización, los inhibidores de PI3K son compuestos que presentan la estructura de la fórmula (IF).

La expresión "inhibidor de PI3K" o variante de la misma se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de PI3K. La expresión "inhibidor selectivo de isoforma de PI3K" o variante de la misma se refiere a un compuesto que inhibe la actividad de una o más isoformas de PI3K más eficazmente que las demás isoformas de PI3K restantes. A título de ejemplo, la expresión "inhibidor selectivo de PI3K δ " se refiere de manera general a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K δ más eficazmente que otras isoformas de la familia de PI3K (por ejemplo, PI3K α , β , o γ). La expresión "inhibidor selectivo de PI3K α " se refiere de manera general a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K α más eficazmente que otras isoformas de la familia de PI3K (por ejemplo, PI3K β , δ o γ). La expresión "inhibidor selectivo de PI3K β " se refiere de manera general a un compuesto que inhibe la actividad de la isoforma PI3K β más eficazmente que otras isoformas de la familia de PI3K (por ejemplo, PI3K α , δ o γ). La expresión "inhibidor selectivo dual de PI3K α / β " se refiere de manera general a un compuesto que inhibe la actividad de las isoformas PI3K α y PI3K β más eficazmente que otras isoformas de la familia de PI3K (por ejemplo, PI3K δ o γ).

Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) puede establecerse determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en una medida predefinida y comparando seguidamente los resultados. En una realización, la eficacia de un compuesto como inhibidor de una o más isoformas de PI3K puede medirse como la concentración que inhibe 50% de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora al 50%, o "IC₅₀". Las determinaciones de IC₅₀ puede llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales conocidas de la técnica, incluyendo las técnicas descritas en los Ejemplos, posteriormente. En general, puede determinarse una IC₅₀ mediante la medición de la actividad de un enzima dado en presencia de un abanico de concentraciones del compuesto a estudio. Los valores obtenidos experimentalmente de actividad del enzima seguidamente pueden representarse gráficamente frente a las concentraciones de compuesto utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra 50% de la actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de ningún inhibidor) se considera el valor de IC₅₀. Análogamente, pueden definirse otras concentraciones inhibidoras mediante determinaciones apropiadas de la actividad. Por ejemplo, en algunos contextos puede resultar deseable establecer una concentración inhibidora al 90%, es decir, la IC₉₀.

En una realización, un inhibidor selectivo de PI3K δ es un compuesto que muestra una concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) con respecto a PI3K δ que es por lo menos 10 veces, en otro aspecto por lo menos 20 veces y en otro aspecto por lo menos 30 veces inferior al valor de IC₅₀ con respecto a todas y cada una de los demás elementos de la familia de PI3K de clase I. En otra realización, un inhibidor selectivo de PI3K δ es un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto a PI3K δ que es por lo menos 50 veces, en otro aspecto por lo menos 100 veces, en un aspecto adicional por lo menos 200 veces y en todavía otro aspecto por lo menos 500 veces inferior a la IC₅₀ con respecto a todos y cada uno de los elementos de la familia de PI3K de clase I. Típicamente se administra un inhibidor selectivo de PI3K δ en una cantidad que inhibe selectivamente la actividad de PI3K δ , tal como se ha indicado anteriormente.

En una realización, un inhibidor selectivo de PI3K α es un compuesto que muestra una concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) con respecto a PI3K α que es por lo menos 10 veces, en otro aspecto por lo menos 20 veces y en otro aspecto por lo menos 30 veces inferior al valor de IC₅₀ con respecto a todas y cada una de los demás elementos de la familia de PI3K de clase I. En otra realización, un inhibidor selectivo de PI3K α es un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto a PI3K α que es por lo menos 50 veces, en otro aspecto por lo menos 100 veces, en un aspecto adicional por lo menos 200 veces y en todavía otro aspecto por lo menos 500 veces inferior a la IC₅₀ con respecto a todos y cada uno de los elementos de la familia de PI3K de clase I. Típicamente se administra un inhibidor selectivo de PI3K α en una cantidad que inhibe selectivamente la actividad de PI3K α , tal como se ha indicado anteriormente.

En una realización, un inhibidor selectivo de PI3K β es un compuesto que muestra una concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) con respecto a PI3K β que es por lo menos 10 veces, en otro aspecto por lo menos 20 veces y en otro aspecto por lo menos 30 veces inferior al valor de IC₅₀ con respecto a todas y cada una de los demás elementos de la familia de PI3K de clase I. En otra realización, un inhibidor selectivo de PI3K β es un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto a PI3K β que es por lo menos 50 veces, en otro aspecto por lo menos 100 veces, en un aspecto adicional por lo menos 200 veces y en todavía otro aspecto por lo menos 500 veces inferior a la IC₅₀ con respecto a todos y cada uno de los elementos de la familia de PI3K de clase I. Típicamente se administra un inhibidor selectivo de PI3K β en una cantidad que inhibe selectivamente la actividad de PI3K β , tal como se ha indicado anteriormente.

En una realización, un inhibidor selectivo dual de PI3K α/β es un compuesto que muestra una concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) con respecto a PI3K α y PI3K β que es por lo menos 10 veces, en otro aspecto por lo menos 20 veces y en otro aspecto por lo menos 30 veces inferior al valor de IC₅₀ con respecto a todas y cada una de los demás elementos de la familia de PI3K de clase I. En otra realización, un inhibidor selectivo dual de PI3K α/β es un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto a PI3K α y PI3K β que es por lo menos 50 veces, en otro aspecto por lo menos 100 veces, en un aspecto adicional por lo menos 200 veces y en todavía otro aspecto por lo menos 500 veces inferior a la IC₅₀ con respecto a todos y cada uno de los elementos de la familia de PI3K de clase I. En otra realización, un inhibidor selectivo de PI3K β/δ es un compuesto que muestra una IC₅₀ con respecto a PI3K β y PI3K δ que es por lo menos 10 veces, por lo menos 20 veces, por lo menos 50 veces, por lo menos 100 veces, por lo menos 200 veces, por lo menos 300 veces, por lo menos 400 veces y por lo menos 500 veces inferior a la IC₅₀ con respecto a PI3K α o PI3K γ o a ambos, PI3K α y PI3K γ . Típicamente se administra un inhibidor selectivo dual de PI3K α/β en una cantidad que inhibe selectivamente la actividad de PI3K α y PI3K β , tal como se ha indicado anteriormente.

Los métodos descritos en la presente memoria pueden aplicarse a poblaciones celulares in vivo o ex vivo. La expresión "in vivo" se refiere a dentro de un individuo vivo, tal como dentro de un animal o ser humano. En el presente contexto, los métodos descritos en la presente memoria pueden utilizarse terapéuticamente en un individuo. La expresión "ex vivo" se refiere a fuera de un individuo vivo. Entre los ejemplos de poblaciones celulares ex vivo se incluyen cultivos celulares in vitro y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidos de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos de la técnica. Entre las muestras de fluidos biológicos ejemplares se incluyen sangre, fluido cerebrospinal, orina y saliva. Entre las muestras de tejido ejemplares se incluyen tumores y biopsias de los mismos. En el presente contexto, la invención puede utilizarse para una diversidad de propósitos, incluyendo los propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede utilizarse ex vivo para determinar el programa y/o dosificación óptimos de

administración de un inhibidor selectivo de PI3K δ para una indicación, tipo celular, individuo y otros parámetros dados. La información obtenida de dicho uso puede utilizarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento in vivo. Otros usos ex vivo para los que puede resultar adecuada la invención se describen posteriormente o resultarán evidentes para el experto en la materia. Los compuestos seleccionados de la fórmula indicada en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis segura o tolerada en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos comúnmente conocidos por el experto en la materia.

En comparación con otras isoformas de PI3K, PI3K δ generalmente se expresa en las células hematopoyéticas. En consecuencia, pueden observarse los efectos directos de los inhibidores selectivos de PI3K δ en las células hematopoyéticas. Las células hematopoyéticas típicamente se diferencian en células progenitoras linfoides o células progenitoras mieloides, las cuales en última instancia se diferencian en diversos tipos celulares maduros, entre ellos los leucocitos. La proliferación aberrante de las células hematopoyéticas de un tipo con frecuencia interfiere con la producción o supervivencia de otros tipos celulares hematopoyéticos, que puede resultar en el compromiso de la inmunidad, anemia y/o trombocitopenia. Los métodos descritos en la presente memoria pueden tratar la proliferación aberrante de las células hematopoyéticas mediante la inhibición de la proliferación aberrante de las células hematopoyéticas. En consecuencia, dichos métodos pueden mejorar además los síntomas y condiciones secundarias que resultan de un efecto primario tal como los niveles sistémicos o localizados excesivos de leucocitos o linfocitos.

En algunas realizaciones, los compuestos indicados en la presente memoria pueden utilizarse para tratar sujetos que presentan diversos estados de enfermedad, trastornos y condiciones (también denominados colectivamente "indicaciones") que implican la proliferación aberrante de células hematopoyéticas (incluyendo la producción excesiva de células derivadas de células progenitoras linfoides y/o células derivadas de células progenitoras mieloides). Entre dichas indicaciones pueden incluirse, por ejemplo, leucemias, linfomas, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos y neoplasmas de células plasmáticas. En determinadas realizaciones, los compuestos indicados en la presente memoria pueden utilizarse para tratar neoplasias malignas, inflamación, trastornos autoinmunológicos, condiciones alérgicas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades autoinmunológicas. En determinadas realizaciones, entre las condiciones alérgicas pueden incluirse todas las formas de hipersensibilidad.

En otras realizaciones, los compuestos indicados en la presente memoria pueden utilizarse para tratar cánceres que están mediados, son dependientes o están asociados a la actividad de PI3K, tal como la actividad de PI3K δ . En determinadas realizaciones, la enfermedad es una neoplasia maligna hematológica. En realizaciones particulares, la neoplasia hematológica maligna es una leucemia o linfoma. En realizaciones específicas, la enfermedad es la leucemia linfocítica aguda (LLA), la leucemia mielóide aguda (LMA), la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma linfocítico pequeño (LLP), el síndrome mielodisplásico (SMD), la enfermedad mieloproliferativa (EMP), la leucemia mielóide crónica (EMC), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no de Hodgkin indolente (LNHi), el LNHi refractario, el linfoma no de Hodgkin (LNH), el linfoma de las células del manto (LCM), el linfoma folicular, la macroglobulinemia de Waldenström (MW), el linfoma de células T, el linfoma de células B y el linfoma de células B grandes difusas (LCBGD). En una realización, la enfermedad es la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) o la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). El linfoma no de Hodgkin comprende las enfermedades de las células B indolentes, entre las que se incluyen, por ejemplo, el linfoma folicular, el linfoma linfoplasmácico, la macroglobulinemia de Waldenström y el linfoma de la zona marginal, así como los linfomas agresivos, entre los que se incluyen, por ejemplo, el linfoma de Burkitt, el linfoma de células B grandes difusas (LCBGD) y el linfoma de células del manto (LCM).

En otras realizaciones, la enfermedad es un tumor sólido. En realizaciones particulares, el tumor sólido es de cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales (por ejemplo, el glioma, el oligodendroglioma anaplásico, el glioblastoma multiforme adulto y el astrocitoma anaplásico adulto), el cáncer óseo o el sarcoma de los tejidos blandos. En algunas realizaciones, el tumor sólido es de cáncer pulmonar de células no pequeñas, de cáncer pulmonar de células pequeñas, de cáncer de colon, de cáncer del SNC, de melanoma, de cáncer ovárico, de cáncer renal, de cáncer de próstata o de cáncer de mama.

En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria. En realizaciones particulares, la enfermedad autoinmunitaria es el lupus eritematoso sistémico (LES), la miastenia grave, la artritis reumatoide (AR), la encefalomielitidis diseminada aguda, la púrpura trombocitopénica idiopática, la esclerosis múltiple (EM), el síndrome de Sjögren o la anemia hemolítica autoinmunitaria. En otras realizaciones, la enfermedad es la inflamación. En todavía otras realizaciones, la enfermedad son reacciones inmunológicas excesivas o destructivas, tales como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus. En todavía otras realizaciones, la enfermedad son reacciones inmunológicas excesivas o destructoras, tales como soriasis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

La presente solicitud proporciona además un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria para la utilización en un método para tratar un sujeto, quien presenta o se sospecha que presenta una enfermedad o condición que responde o se cree que podría responder a la inhibición de la actividad de PI3K δ mediante la administración en el sujeto de un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Asimismo, la solicitud proporciona un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria para la utilización en un método de inhibición de la actividad de quinasa de un polipéptido fosfatidilinositol 3-quinasa delta mediante la puesta en contacto del polipéptido con un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se proporciona además un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria para la utilización en un método de disrupción de la función leucocitaria, que comprende la puesta en contacto de los leucocitos con una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto que lo necesita (por ejemplo, un ser humano).

Se proporciona además un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria para la utilización en un método de inhibición del crecimiento o proliferación de células de cáncer de origen hematopoyético, que comprende la puesta en contacto de las células de cáncer con una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Kits

En la presente memoria se proporcionan además kits que incluyen un compuesto de las fórmulas de la presente solicitud o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un envasado adecuado. En una realización, el kit incluye además instrucciones de utilización. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una etiqueta y/o instrucciones de utilización de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluyendo las enfermedades o condiciones indicadas en la presente memoria.

En la presente memoria se proporcionan además artículos fabricados que incluyen un compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado. El envase puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa prerrellena y bolsa intravenosa.

Composiciones farmacéuticas y modos de administración

Los compuestos proporcionados en la presente memoria habitualmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas. De esta manera, en la presente memoria se proporcionan además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de cualquiera de las fórmulas, incluyendo (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) o (II), o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre portadores, adyuvantes y excipientes. Entre los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluirse, por ejemplo, diluyentes sólidos inertes y rellenos, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, intensificadores de permeación, solubilizadores y adyuvantes. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida de la técnica farmacéutica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17a ed., 1985 y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc., 3a ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, eds).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en monodosis o en múltiples dosis. La composición farmacéutica puede administrarse mediante diversos métodos, incluyendo, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral o tópica, o en forma de un inhalante.

Un modo de administración es el modo parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Entre las formas en las que las composiciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria pueden incorporarse para la administración mediante inyección se incluyen, por ejemplo, las suspensiones acuosas o aceitosas, o las emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares.

La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos indicados en la presente memoria. La administración puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, cápsulas o tabletas recubiertas entéricas. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo habitualmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de dicho portador, que puede encontrarse en forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. En el caso de que el excipiente actúe de diluyente, puede encontrarse en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente

activo. De esta manera, las composiciones pueden encontrarse en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda o dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Entre algunos ejemplos de excipientes adecuados se incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos, agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

Las composiciones que incluyen por lo menos un compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración en el sujeto mediante la utilización de procedimientos conocidos de la técnica. Entre los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada para la administración oral se incluyen los sistemas de bomba osmótica y los sistemas de disolución que contiene reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se proporcionan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes US n° 3.845.770; n° 4.326.525, n° 4.902.514 y n° 5.616.345. Otra formulación para la utilización en los métodos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos indicados en la presente memoria en cantidades controladas. La construcción y utilización de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida de la técnica. Ver, por ejemplo, las patentes US n° 5.023.252, n° 4.992.445 y n° 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Al hacer referencia a dichas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede encontrarse disperso uniformemente en toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

Las tabletas o píldoras de los compuestos indicados en la presente memoria pueden recubrirse o de otro modo combinarse para proporcionar una forma de administración que propone la ventaja de una acción prolongada o para protegerlos de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir un componente de administración interno y uno externo, encontrándose este último en forma de una cubierta que envuelve al primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o para que se retrase su liberación. Puede utilizarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales, tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para la inhalación o insuflado pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se ha indicado anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante la utilización de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede incorporarse a una tienda facial o un aparato ventilador de presión positiva intermitente. Pueden administrarse composiciones de solución, suspensión o polvos preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Dosificación

El nivel de dosis específico de un compuesto de las fórmulas indicadas en la presente memoria para cualquier sujeto particular dependerá de una diversidad de factores, entre ellos la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como número de miligramos de un compuesto de la fórmula por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,01 y 150 mg/kg pueden resultar apropiadas. Las dosis de entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg, de entre aproximadamente 0,005 y 5 mg/kg y de entre aproximadamente 0,01 y 50 mg/kg pueden resultar apropiadas. En algunas realizaciones, entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg puede resultar apropiado. En otras realizaciones,

puede resultar apropiada una dosis de entre 0,05 y 60 mg/kg. La normalización respecto al peso corporal del sujeto resulta particularmente útil al ajustar la dosis entre sujetos de tamaño claramente diferente, tal como ocurre al utilizar el fármaco tanto en niños como seres humanos adultos o al convertir una dosis eficaz en un sujeto no humano, tal como un perro, a una dosis adecuada para un sujeto humano.

5 La dosis diaria también puede expresarse como una cantidad total de un compuesto de la fórmula administrada por dosis o al día. La dosis diaria de un compuesto puede ser de entre aproximadamente 1 mg y 2,000 mg, de entre aproximadamente 1,000 y 2,000 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 1,000 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 500 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 400 mg/día, de entre aproximadamente 10 y 300 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 250 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 225 mg/día, de entre aproximadamente 75 y 200 mg/día, de entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 100 mg/día de entre aproximadamente de entre aproximadamente 1 y 75 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 50 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 25 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 20 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 15 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 10 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 5 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 100 mg/día, de entre aproximadamente de entre aproximadamente 5 y 75 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 50 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 25 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 15 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 10 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 400 mg/día de entre aproximadamente de entre aproximadamente 25 y 300 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 200 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 150 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 125 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 100 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 75 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 50 mg/día, de entre aproximadamente 25 y 40 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 500 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 400 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 300 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 250 mg/día, de entre 50 y 225 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 200 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 175 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 150 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 125 mg/día, de entre aproximadamente 50 y 100 mg/día, de entre aproximadamente 75 y 200 mg/día, de entre 75 y 150 mg/día, de entre 75 y 125 mg/día, de entre aproximadamente 75 y 100 mg/día, de entre aproximadamente 100 y 125 mg/día, de entre aproximadamente 100 y 150 mg/día, de entre aproximadamente 100 y 175 mg/día, de entre aproximadamente 10 y 150 mg/día, de entre aproximadamente 10 y 125 mg/día, de entre aproximadamente 10 y 100 mg/día, o de entre aproximadamente 10 y 50 mg/día. En otras realizaciones, la dosis diaria de un compuesto puede ser de entre aproximadamente 0,01 mg y 1.000 mg, de entre aproximadamente 0,05 mg y 500 mg, de entre aproximadamente 0,075 mg y 250 mg, de entre aproximadamente 0,1 mg y 100 mg, de entre aproximadamente 0,5 mg y 50 mg, de entre aproximadamente 0,75 mg y 25 mg o de entre aproximadamente 1 mg y 10 mg.

35 En la administración oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de entre 1 mg y 1.000 mg, de entre aproximadamente 1 y 100 mg/día, de entre aproximadamente 1 y 50 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 50 mg/día, de entre 5 y 25 mg/día, de entre aproximadamente 5 y 75 mg/día, de entre aproximadamente 10-500 mg/día, de entre aproximadamente 10 y 150 mg/día, de entre aproximadamente 10 y 200 mg/día, de entre aproximadamente 50-300 mg/día, de entre aproximadamente 75-200 mg/día, de entre aproximadamente 75 y 150 mg/día o de entre aproximadamente 100-150 mg/día. En realizaciones adicionales, la dosis diaria para un ser humano puede administrarse en una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg y 1.000 mg, de entre aproximadamente 0,05 mg y 500 mg, de entre aproximadamente 0,075 mg y 250 mg, de entre aproximadamente 0,1 mg y 100 mg, de entre aproximadamente 0,5 mg y 50 mg, de entre aproximadamente 0,75 mg y 25 mg o de entre aproximadamente 1 mg y 10 mg.

45 Los compuestos de la presente solicitud o las composiciones de los mismos pueden administrarse una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día, utilizando cualquier modo adecuado indicado anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos según cualquiera de las fórmulas indicadas en la presente memoria puede prolongarse durante varios días; por ejemplo, el tratamiento comúnmente continúa durante por lo menos 7 días, 14 días o 28 días, para un ciclo de tratamiento. En algunas realizaciones, los compuestos o la composición de los mismos pueden administrarse continuamente, es decir, cada día. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia del cáncer y frecuentemente se alternan con periodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente de aproximadamente 7 días o de aproximadamente 14 días, entre ciclos. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

55 En una realización particular, el método comprende administrar en el sujeto una dosis diaria inicial de entre aproximadamente 1 y 500 mg de un compuesto de la fórmula anteriormente indicada e incrementar la dosis mediante incrementos hasta alcanzar la eficacia clínica. Los incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg pueden utilizarse para incrementar la dosis. En otras realizaciones, los métodos que comprenden administrar en el sujeto una dosis diaria inicial de entre aproximadamente 0,01 y 100 mg del compuesto indicado en la presente memoria e incrementar la dosis en incrementos de aproximadamente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 2,5, 5, 10, 25, 50 o 100 mg. La dosis puede incrementarse diariamente, en días alternos, dos veces a la semana o una vez a la semana.

Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

65 Los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) o (II) pueden prepararse utilizando los métodos dados a conocer en la presente memoria y modificaciones rutinarias de los mismos, las cuales resultarán evidentes dada la

5 exposición en la presente memoria y métodos bien conocidos de la técnica. Pueden utilizarse métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas en la presente memoria. La síntesis de compuestos típicos indicados en la presente memoria puede llevarse a cabo tal como se indica en los ejemplos, posteriormente. En caso de encontrarse disponibles, los reactivos pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores químicos.

Síntesis general

10 Las realizaciones típicas de compuestos indicados en la presente memoria pueden sintetizarse utilizando los esquemas de reacción generales indicados posteriormente. Resultará evidente a partir de la descripción en la presente memoria que los esquemas generales pueden alterarse mediante sustitución de los materiales de partida por otros materiales que presenten estructuras similares, resultando en productos que, por consiguiente, son diferentes. A continuación, se proporcionan descripciones de síntesis que proporcionan numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse mediante inspección. Los materiales de partida típicamente se obtienen de fuentes comerciales o se sintetizan utilizando métodos publicados. Para la síntesis de compuestos que son realizaciones indicadas en la presente exposición, la inspección de la estructura del compuesto que debe sintetizarse proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple procedimiento de inspección, dados los ejemplos en la presente memoria. En general, los compuestos indicados en la presente memoria típicamente son estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

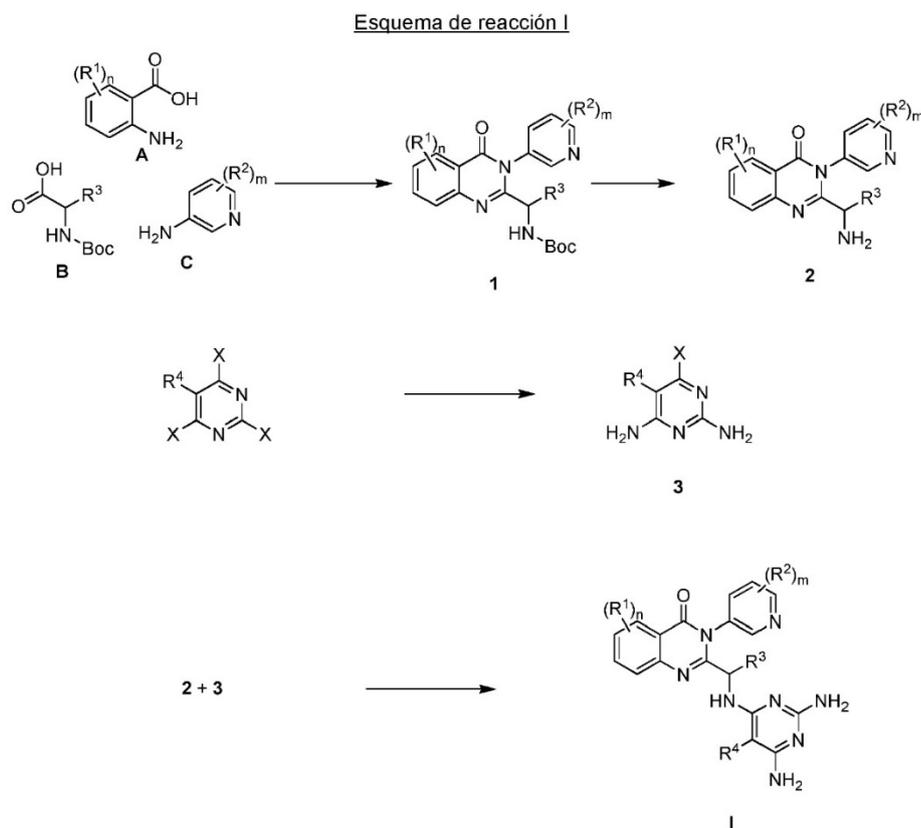
Parámetros de reacción sintética

25 Las expresiones "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refieren a un solvente inerte bajo las condiciones de reacción indicadas junto con la reacción (entre ellos, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes orgánicos inertes y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

30 El término "c.s." se refiere a la adición de una cantidad suficiente para conseguir una función que se indica, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

Compuestos de fórmula I

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse utilizando el método mostrado en el Esquema de reacción I.



Etapa 1. Preparación de un compuesto de fórmula (1).

- 5 El compuesto de fórmula (1) puede prepararse mediante la combinación de los compuestos (A), (B) y (C) en presencia de un agente deshidratante. Los compuestos (A), (B) y (C) se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos que son comúnmente conocidos o utilizados por el experto en la materia. R^1 , R^2 y R^3 se definen en la fórmula (1). El compuesto (A) se mezcla con el compuesto (B) en presencia de un agente de acoplamiento, tal como difenilfosfito en un solvente tal como piridina. Tras agitar a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C durante 1 a 5 horas, se añade el compuesto (C). La mezcla se agita adicionalmente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C durante 5 a 24 horas y se enfría hasta la temperatura ambiente. Para extraer el compuesto de fórmula (1), se añade un solvente orgánico, tal como acetato de etilo (EtOAc). A continuación, la reacción se lava con ácido suave, agua y solución hipersalina. Se concentra la fase orgánica para obtener el compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (1) se purifica mediante cualesquiera métodos adecuados conocidos de la técnica, tal como la cromatografía en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de fórmula (1) se utiliza en la etapa siguiente sin purificación. En algún caso, el compuesto de fórmula (1) se purifica directamente sin tratamiento acuoso final. En los casos en que R^1 es un ciano, el bromuro correspondiente puede convertirse en un nitrilo mediante métodos conocidos de la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un bromuro con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C durante 5 a 24 horas puede proporcionar el compuesto de fórmula (1).

Etapa 2. Preparación de un compuesto de fórmula (2).

- 25 El compuesto de fórmula (2) puede prepararse mediante la eliminación del grupo o grupos protectores del compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (1) se disuelve en un solvente adecuado y se trata con un ácido adecuado. A título de ejemplo, entre los solventes adecuados se incluyen el diclorometano o el dioxano y entre los ácidos adecuados se incluyen el ácido trifluoroacético, el ácido clorhídrico o el tribromuro de boro (BBr_3). La reacción se lleva a cabo a temperaturas de entre -78°C y la temperatura ambiente. Tras completar la reacción, se elimina el solvente, obteniendo el compuesto de fórmula (2).

Etapa 3. Preparación de un compuesto de fórmula (3).

- 35 El compuesto de fórmula (3) puede prepararse mediante el tratamiento de 2,4,6-trihalopirimidina 5-sustituida por hidróxido de amonio en un solvente adecuado, tal como dioxano, en el que halo es cloro o flúor. La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, de entre 30°C y 80°C, durante 2 a 8 horas o al completarse la reacción. A continuación, se añade agua a la solución fría y se recoge el precipitado mediante filtración. En caso necesario, se

lleva a cabo la separación de los regioisómeros mediante métodos estándares, tal como la cromatografía. El nitrilo puede convertirse en la carboxamida bajo condiciones estándares.

Etapa 4. Preparación de un compuesto de fórmula (I)

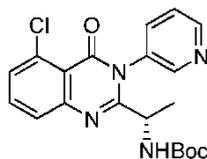
El compuesto de fórmula (I) puede prepararse de manera general mediante acoplamiento del compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (3) en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado. Un ejemplo de una base adecuada es la diisopropiletilamina. Un ejemplo de un solvente adecuado es la N-metilpirrolidona (NMP), DMF, DMSO o isopropanol. Además, puede utilizarse un aditivo, tal como el fluoruro de potasio. La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura de entre 50°C y 150°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un microondas a una temperatura de entre 100°C y 150°C durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Puede añadirse agua para desactivar la reacción tras completarse y el precipitado puede filtrarse y después disolverse en un solvente orgánico, tal como diclorometano (DCM). El producto puede aislarse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo, mediante eliminación del solvente bajo presión reducida. El producto puede purificarse utilizando cualesquiera métodos adecuados conocidos de la técnica, por ejemplo, la cromatografía del residuo en una columna de sílice. En determinados casos, el producto puede purificarse utilizando la recristalización o la precipitación.

Debe entenderse que los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según métodos proporcionados en el Esquema de reacción 1, partiendo de materiales conocidos por el experto en la materia.

Ejemplo 1

Preparación de un compuesto de fórmula (1)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (1), en la que n es 1, R¹ es cloro, m es 0 y R³ es metilo

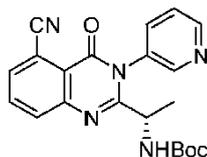


Se añadió difenilfosfito (1,9 ml, 10 mmoles) a una solución de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (495 mg, 2,9 mmoles) y ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (710 mg, 3,77 mmoles) en piridina (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. A continuación, se añadió 3-aminopiridina (274 mg, 3,48 mmoles) a la mezcla de reacción, que seguidamente se agitó a 55°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se cargó en una columna de SiO₂ preparada con hexano. A continuación, se purificó el compuesto del título mediante la elución con EtOAc en hexanos (0% a 50%), proporcionando 1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido. EM/IEP: m/z = 401,1 (M+H⁺).

B. Preparación de un compuesto de fórmula (1), modificando R¹, R² y R³. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A y el Esquema de reacción I con modificación de los sustituyentes R¹, R² y R³, se prepararon otros compuestos de fórmula (1), entre ellos:

- 1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- (5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(4-oxo-3-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(3-(5-fluoropiridín-3-il)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-3-(5-(difluorometil)piridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- (5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- (5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metilcarbamato de (S)-terc-butilo,
- 1-(8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,

C. Preparación de un compuesto de fórmula (1), en la que n es 1, R¹ es ciano, m es 0 y R³ es metilo



5 A una solución de 1-(5-bromo-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo (255 mg, 0,58 mmoles) en NMP (2 ml) se añadió cianuro de cinc (74 mg, 0,63 mmoles) y (PPh₃)₄Pd (66 mg, 0,06 mmoles). La solución resultante se desgasificó bajo argón y se calentó a 80°C durante 5 horas. La reacción se vertió en EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO₃ aq. y una vez con solución hipersalina. La purificación mediante cromatografía flash (0-75% EtOAc/hexanos) proporcionó 1-(5-ciano-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo (196 mg, 87%). EM/IEP 392,1 (M+H⁺).

D. Preparación de un compuesto de fórmula (1), en la que R¹=ciano y modificando otros R¹, R² y R³.

15 1-(5-ciano-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo,
1-(5-ciano-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilcarbamato de (S)-terc-butilo.

Ejemplo 2

Preparación de un compuesto de fórmula (2)

20

A. Preparación de un compuesto de fórmula (2), en la que n es 1, R¹ es cloro, m es 0 y R³ es metilo



25 Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de 1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo (1 g, 2,5 mmoles) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminaron los solventes al vacío, obteniendo el compuesto del título: (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona. EM/IEP: m/z = 301,7 (M+H⁺).

30 B. Preparación de un compuesto de fórmula (2), modificando R¹, R² y R³. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2A y el Esquema de reacción I con modificación de los sustituyentes R¹, R² y R³, se prepararon otros compuestos de fórmula (2), entre ellos:

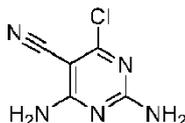
35 (S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-amino-2-ciclopropiletil)-5-cloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5-metil-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5-(metilsulfonil)-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
40 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
(S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-fluoropiridín-3-il)-5-metilquinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-cloropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
45 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-metoxypiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-(difluorometil)piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
50 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-ciclopropilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-8-cloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5,8-dicloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
55 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
(S)-2-(1-aminoetil)-5,8-difluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,

- (S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5,8-dicloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-amino-2-ciclopropiletil)-5-cloro-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 5 (S)-2-(1-aminoetil)-5,8-dicloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-3-(5-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 10 (S)-2-(1-aminopropil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-6-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-6-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(2-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(2-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 15 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-6-fluoro-3-(4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-6-fluoro-3-(4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-fluoro-2-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 20 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-fluoro-2-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(4-metilpiridín-3-il)-5-(trifluorometil)quinazolín-4(3H)-ona,
 25 (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo,
 (S)-2-(1-aminopropil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo,
- (R)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 30 (S)-2-(1-amino-3-metilbutil)-5-cloro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (R)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (R)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (R)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 35 (S)-2-(1-aminoetil)-5-bromo-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminopropil)-5-bromo-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-bromo-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 (S)-2-(1-aminoetil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 40 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminopropil)-5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 45 (S)-2-(1-aminoetil)-6-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(4,5-dimetilpiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-8-cloro-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5,8-dicloroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloroquinazolín-4(3H)-ona,
 50 (S)-2-(1-aminopropil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-2-(1-aminopropil)-5-cloroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-2-(1-aminoetil)-5-cloroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-2-(1-aminopropil)-5,8-dicloroquinazolín-4(3H)-ona,
 55 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-aminobutil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(amino(ciclopropil)metil)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona y
 60 (S)-2-(1-aminoetil)-3-(5-aminopiridín-3-il)-5-cloroquinazolín-4(3H)-ona.

Ejemplo 3Preparación de un compuesto de fórmula (3)

65

A. Preparación de un compuesto de fórmula (3), en la que R⁴ es CN y X es Cl (2,4-diamino-6-cloropirimidín-5-carbonitrilo)



5

Se añadió hidróxido de amonio (20 ml) a una solución de 2,4,6-tricloropirimidín-5-carbonitrilo (5,0 g, 24 mmoles) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió agua (50 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,5 g) RMN ¹³H (100 MHz, DMSO) 164,8, 162,6, 161,9, 115,8, 77,6. EM/IEP: m/z = 169,9 (M+H)⁺.

10

A. Preparación de un compuesto de fórmula (3), modificando R³:

15 2,4-diamino-6-cloropirimidín-5-carboxamida y
5-cloro-6-fluoropirimidín-2,4-diamina.

Ejemplo 4

20 Preparación de un compuesto de fórmula (I)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que n es 1, R¹ es cloro, m es 0, R³ es metilo y R⁴ es ciano (compuesto 1)



25

Se añadió fluoruro de potasio (138 mg, 2,38 mmoles) a una solución de (S)-2-(1-aminoetil)-5-cloro-3-(piridín-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (400 mg, 1,33 mmoles) y 2,4-diamino-6-cloropirimidín-5-carbonitrilo (237 mg, 1,4 mmoles) en diisopropiletilamina (1,0 ml, 6,0 mmoles) en DMSO (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 14 horas. A continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC, eluyendo con 5% a 95% agua/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1% v/v). Se agruparon las fracciones apropiadas y se liofilizaron, obteniendo el compuesto del título de (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo en forma de un sólido (479 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 0,5H), 8,51 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1,5H), 8,06 (dm, J = 8,5 Hz, 0,5H), 7,85 (dm, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,8 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,2, 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,7 Hz, 0,5H), 7,48 (ddt, J = 8,1, 4,8, 0,7 Hz, 0,5H), 4,85 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM/IEP 434,1 (M+H⁺).

30

35

B. Preparación de un compuesto de fórmula (I), modificando R¹, R² y R³. Se prepararon otros compuestos de fórmula (I), incluyendo:

40

(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 2). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 - 8,35 (m, 2H), 8,00 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,38 (m, 3H), 6,75 (dd, J = 19,0, 7,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,39 - 5,86 (m, 2H), 4,49 (td, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 1,98 - 1,43 (m, 2H), 0,66 (q, J = 6,9 Hz, 3H). EM/IEP 448,1 (M+H⁺).

45

(S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,58 - 8,42 (m, 1H), 7,95 (ddt, J = 8,2, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 1H), 7,66 (ddt, J = 8,2, 4,2, 1,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,44 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,72 - 6,43 (m, 3H), 6,18 (s, 2H), 5,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,27 (m, 1H), 1,46 - 0,95 (m, 2H), 0,07 (dd, J = 5,7, 2,8 Hz, 2H). EM/IEP 460,5 (M+H⁺).

50

(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-ciclopropiletilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 4). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 - 8,58 (m, 2H), 8,05 (dddd, J = 50,5, 8,1, 2,5,

- 1,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,64 (m, 1H), 7,68 - 7,45 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 7,5, 3,8$ Hz, 1H), 6,70 - 6,37 (m, 2H), 6,39 - 6,02 (m, 2H), 4,70 - 4,42 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,48 - 1,22 (m, 1H), 0,60 (dt, $J = 16,3, 7,9, 4,3$ Hz, 1H), 0,26 (tt, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 0,20 - -0,17 (m, 2H), -0,48 - -0,92 (m, 1H). EM/IEP 474,1 (M+H⁺).
- 5 (S)-2,4-diamino-6-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 5). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 - 8,46 (m, 2H), 7,97 (dddd, $J = 25,8, 8,1, 2,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 3H), 7,50 (dddd, $J = 27,4, 8,1, 4,9, 0,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 15,9, 7,1$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,73 (dt, $J = 9,6, 6,9$ Hz, 1H), 1,30 (dd, $J = 6,7, 1,7$ Hz, 3H). EM/IEP 418,1 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-metil-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 7). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 - 8,32 (m, 2H), 7,96 (dddt, $J = 13,4, 8,1, 2,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (dtd, $J = 11,7, 8,1, 4,9$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,05 - 6,74 (m, 2H), 6,68-6,34 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,88 - 4,48 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). EM/IEP 414,5 (M+H⁺).
- 15 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-metilsulfonyl-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 8). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (dd, $J = 2,5, 0,7$ Hz, 0,5H), 8,69 (dd, $J = 2,5, 0,7$ Hz, 0,5H), 8,64 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 0,5H), 8,59 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 0,5H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 8,00 (dd, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 0,5H), 7,98 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 0,5H), 7,59 (ddd, $J = 8,1, 4,8, 0,8$ Hz, 0,5H), 7,52 (ddd, $J = 8,1, 4,8, 0,8$ Hz, 0,5H), 6,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 6,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 6,55 (br s, 2H), 6,26 (br s, 2H), 4,80 (dt, $J = 8,5, 6,9$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,36 (dd, $J = 6,6, 1,3$ Hz, 3H). EM/IEP 478,1 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-diamino-6-(1-(4-oxo-3-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 9). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,67 - 8,36 (m, 2H), 8,27 - 7,92 (m, 5H), 7,94 - 7,67 (m, 2H), 7,51 (dddd, $J = 31,6, 8,2, 4,8, 0,8$ Hz, 2H), 4,89 (td, $J = 7,0, 4,3$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). EM/IEP 468,1 (M+H⁺).
- 25 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo (compuesto 10). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (ddd, $J = 17,0, 2,5, 0,7$ Hz, 1H), 8,59 (ddd, $J = 15,9, 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,63 - 7,40 (m, 1H), 6,88 (dd, $J = 13,2, 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (br s., 2H), 6,24 (br s., 2H), 4,70 (td, $J = 6,8, 4,6$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). EM/IEP 425,1 (M+H⁺).
- 30 (S)-2,4-diamino-6-(1-(3-(5-fluoropiridín-3-il)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 11). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 - 8,39 (m, 2H), 8,25 - 7,95 (m, 1H), 7,97 - 7,79 (m, 1H), 7,69 (td, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 1H), 6,91 (ddd, $J = 23,3, 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,21 (s, 2H), 4,96 - 4,37 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 1,32 (dt, $J = 6,6, 1,6$ Hz, 3H). EM/IEP 432,3 (M+H⁺).
- 35 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 12). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (m, 0,5H), 8,62 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,5H), 8,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 0,5H), 8,40 (m, 0,5H), 8,16 (dd, $J = 2,65, 2,0$ Hz, 0,5H), 8,13 (dd, $J = 2,6, 2,0$ Hz, 0,5H), 7,82 (ddd, $J = 8,0, 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,78 (m, 0,5H), 7,69 (ddd, 8,18, 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 7,8, 2,15, 1,2$ Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H), 1,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H). EM/IEP 452,8 (M+H⁺).
- 40 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-cloropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 13). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,55 (dm, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). EM/IEP 469,3 (M+H⁺).
- 45 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-metoxipiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 14). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 0,5H), 8,31 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,5H), 8,24 (d, $J = 2,7$ Hz, 0,5H), 8,13 (d, $J = 1,9$ Hz, 0,5H), 7,84 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 2,7, 1,9$ Hz, 0,5H), 7,72 (ddd, $J = 8,2, 1,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 7,8, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 2,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,85 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H), 1,40 (d, 3H). EM/IEP 464,8 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-difluorometil)piridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 15). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,9 (s, 0,5H), 8,75 (s, 0,5H), 8,69 (s, 0,5H), 8,67 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H), 7,96 (s, 0,5H), 7,81 (ddd, $J = 8,0, 8,0, 4,0$ Hz, 0,5H), 7,70 (ddd, $J = 9,3, 8,2, 1,15$ Hz, 0,5H), 7,61 (ddd, 7,8, 3,2, 1,2 Hz, 0,5H), 7,3 (m, 0,5H), 7,15 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H). EM/IEP 484,8 (M+H⁺).
- 55 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 16). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 - 8,23 (m, 2H), 7,91 - 7,70 (m, 1H), 7,73 - 7,44 (m, 3H), 6,92 (dd, $J = 22,9, 7,2$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 6,20 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 4,78 (h, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,40 - 2,11 (m, 3H), 1,39 - 1,19 (m, 3H). EM/IEP 448,1 (M+H⁺).
- 60
- 65

- 5 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 17). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 - 8,17 (m, 2H), 7,88 - 7,47 (m, 3H), 6,71 (dd, J = 57,5, 7,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 4,48 (dt, J = 26,1, 7,8 Hz, 1H), 2,42 - 2,02 (m, 3H), 1,61 - 1,28 (m, 1H), 0,64 - 0,30 (m, 3H), 0,25 - -0,11 (m, 1H). EM/IEP 474,1 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(5-trifluorometil)piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 18). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 - 8,72 (m, 2H), 8,58 (td, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,47 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 40,0, 7,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 21,5 Hz, 2H), 6,14 (s, 2H), 4,76 (dp, J = 26,9, 6,6 Hz, 1H), 1,32 (dd, J = 12,3, 6,5 Hz, 3H). EM/IEP 502,1 (M+H⁺).
- 15 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-ciclopropilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 19). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 - 8,15 (m, 2H), 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,44 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 6,9, 4,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,19 (s, 2H), 4,64 (dt, J = 12,6, 6,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,77 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 9,0, 6,7 Hz, 3H), 1,05 - 0,88 (m, 2H), 0,80 - 0,56 (m, 2H). EM/IEP 474,1 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 20). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 - 8,45 (m, 2H), 8,02 (ddt, J = 103,9, 9,0, 2,1 Hz, 2H), 7,78 (td, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (ddt, J = 25,7, 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 31,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,19 (s, 2H), 4,77 - 4,39 (m, 1H), 2,05 - 1,57 (m, 2H), 0,82 - 0,44 (m, 3H). EM/IEP 468,1 (M+H⁺).
- 25 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 21). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 - 8,17 (m, 2H), 8,19 - 7,25 (m, 4H), 6,85 - 6,24 (m, 3H), 6,13 (s, 2H), 4,45 (dt, J = 20,2, 8,0 Hz, 1H), 1,42 (h, J = 7,3 Hz, 1H), 0,58 - 0,25 (m, 3H), 0,08 (dq, J = 10,0, 5,5, 5,1 Hz, 1H). EM/IEP 478,1 (M+H⁺).
- 30 (S)-2,4-diamino-6-(1-(8-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 22). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,65 - 8,42 (m, 2H), 8,16 - 7,94 (m, 3H), 7,92 - 7,58 (m, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,94 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 1,39 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 3H). EM/IEP 434,9 (M+H⁺).
- 35 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 23). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 - 8,38 (m, 4H), 8,02 (tdd, J = 7,4, 6,6, 5,6, 2,9 Hz, 2H), 7,89 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,32 (m, 3H), 5,03 - 4,68 (m, 1H), 1,57 - 1,15 (m, 3H). EM/IEP 469,2 (M+H⁺).
- 40 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 24). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 - 8,42 (m, 2H), 8,12 - 7,81 (m, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,46 (dt, J = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,8, 7,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 4,76 - 4,60 (m, 1H), 1,30 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 3H). EM/IEP 452,1 (M+H⁺).
- 45 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 25). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,65 - 8,36 (m, 1H), 8,02 (dt, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,70 (m, 6H), 7,55 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 1H), 4,83 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,48 - 1,26 (m, 3H). EM/IEP 436,4 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 26). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 - 8,46 (m, 2H), 8,10 - 7,80 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 9,7, 8,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 20,9, 7,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,19 (d, J = 38,7 Hz, 2H), 4,54 (tt, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,59 (m, 2H), 0,69 (td, J = 7,2, 4,4 Hz, 3H). EM/IEP 466,1 (M+H⁺).
- 55 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 27). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 - 8,39 (m, 2H), 8,00 - 7,64 (m, 2H), 7,68 - 7,22 (m, 2H), 6,74 - 6,41 (m, 3H), 6,15 (d, J = 24,2 Hz, 2H), 4,48 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 1,54 - 1,24 (m, 1H), 0,53 - 0,21 (m, 3H), 0,07 - -0,13 (m, 1H). EM/IEP 478,1 (M+H⁺).
- 60 (S)-2,4-diamino-6-(ciclopropil(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 28). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 - 8,39 (m, 2H), 8,10 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,13 (m, 2H), 6,74 - 6,33 (m, 3H), 6,19 (s, 2H), 4,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,48 - 1,21 (m, 1H), 0,49 - 0,23 (m, 2H), 0,14 - -0,04 (m, 2H). EM/IEP 494,1 (M+H⁺).
- 65 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-2-ciclopropiletilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 29). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 - 8,41 (m, 2H), 8,25 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,38 (m, 3H), 6,86 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,25 (d, J = 26,1 Hz, 2H), 4,59 (qd, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 2,02 - 1,68 (m, 1H), 1,38 (dddd, J = 34,1, 13,0, 7,9, 4,1 Hz, 1H), 0,61 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 0,42 - -0,23 (m, 2H), -0,65 (ddq, J = 72,7, 9,9, 4,8 Hz, 2H). EM/IEP 492,1 (M+H⁺).

- 5 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-dicloro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 30). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 - 8,30 (m, 2H), 8,25 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (dt, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 24,3, 7,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 6,23 (s, 2H), 4,87 (ddd, J = 13,5, 9,8, 6,7 Hz, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 3H). EM/IEP 486,0 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 31). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 - 8,25 (m, 2H), 8,23 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 23,2, 7,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,24 (s, 2H), 4,97 - 4,46 (m, 1H), 1,33 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 3H). EM/IEP 470,1 (M+H⁺).
- 15 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 32). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 - 8,15 (m, 2H), 7,93 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,31 (m, 2H), 7,03 - 6,67 (m, 1H), 6,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,18 (s, 2H), 4,81 (td, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 63,2, 1,3, 0,7 Hz, 3H), 1,32 (dd, J = 11,5, 6,6 Hz, 3H). EM/IEP 466,1 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 33). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 - 8,25 (m, 2H), 8,07 (ddd, J = 9,3, 2,7, 1,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,47 (m, 2H), 6,83 - 6,41 (m, 3H), 6,14 (s, 2H), 4,48 (dt, J = 20,2, 7,9 Hz, 1H), 1,67 - 1,32 (m, 1H), 0,65 - 0,29 (m, 3H), 0,27 - 0,01 (m, 1H). EM/IEP 496,1 (M+H⁺).
- 25 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo (compuesto 34), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (ddd, J = 20,2, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,64 (ddd, J = 16,5, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 8,09 - 7,91 (m, 2H), 7,65 - 7,49 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 15,4, 6,9 Hz, 1H), 6,57 (br. s., 2H), 6,37 - 6,14 (m, 2H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM/IEP 443,1 (M+H⁺).
- 30 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)propil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo (compuesto 35), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (ddd, J = 7,6, 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,64 (ddd, J = 10,1, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 8,01 (dddd, J = 11,2, 8,1, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 9,6, 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 1H), 6,85 - 6,71 (m, 1H), 6,55 (br. s., 2H), 6,23 (br. s., 2H), 4,63 - 4,46 (m, 1H), 1,92 - 1,61 (m, 2H), 0,68 (td, J = 7,3, 5,4 Hz, 3H). EM/IEP 457,1 (M+H⁺).
- 35 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 36), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 - 8,43 (m, 2H), 8,08 - 7,82 (m, 2H), 7,71 (ddd, J = 9,1, 5,0, 3,2 Hz, 1H), 7,51 (dddd, J = 28,0, 8,1, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,20 (d, J = 25,5 Hz, 2H), 4,67 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM/IEP 452,1 (M+H⁺).
- 40 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 37), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 - 8,32 (m, 2H), 8,04 - 7,86 (m, 1H), 7,82 - 7,58 (m, 1H), 7,44 (dddd, J = 60,7, 8,1, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 6,72 - 6,46 (m, 4H), 6,16 (s, 2H), 4,44 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 1,52 - 1,19 (m, 1H), 0,39 (dddd, J = 16,8, 9,7, 7,4, 4,2 Hz, 3H), 0,12 - -0,19 (m, 1H). EM/IEP 478,1 (M+H⁺).
- 45 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 38), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (t, 8,11 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,11, 1,16 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,94, 1,04 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,85, 4,85 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM/IEP 448,8 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 39), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,4 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, 8,03 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,21, 1,17 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,8, 1,17 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,67 Hz, 3H). EM/IEP 448,8 (M+H⁺).
- 55 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 40), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,83 (t, 8,09 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,09, 1,22 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,75, 1,22 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H). EM/IEP 448,8 (M+H⁺).
- 60 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 41), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,4 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,83 (t, 7,86 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,25 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 1,25 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H). EM/IEP 448,8 (M+H⁺).
- 65 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-3-(4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 42), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,41 - 8,26 (m, 1H), 7,93 (t, J = 9,0 Hz,

ES 2 667 173 T3

- 1H), 7,84 - 7,66 (m, 1H), 7,19 (dt, $J = 5,0, 0,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,25 - 4,90 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,46 - 1,22 (m, 3H). EM/IEP 466,1 (M+H⁺).
- 5 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-3-(4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 43), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 - 8,30 (m, 2H), 7,93 (td, $J = 9,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (ddd, $J = 9,0, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 4,69 (qd, $J = 7,3, 5,8$ Hz, 1H), 2,11 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,26 (dd, $J = 6,6, 1,5$ Hz, 3H). EM/IEP 466,1 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-2-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 44), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,3 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 8,16 (bs, 1H), 8,04 (dd, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 466,1 (M+H⁺).
- 15 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-2-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 45), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,5 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,83 (t, $J = 8,15$ Hz, 1H), 7,7 (dd, $J = 8,15, 1,3$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,2 (ddt, $J = 8,1, 6,7, 1,13$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 6,4, 2,0, 1,2$ Hz, 1H), 6,90 (bs, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 466,1 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 46), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (bs, 1H), 7,87 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,31 (bs, 1H), 5,30 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 466,8 (M+H⁺).
- 25 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 47), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,9, 1,25$ Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,67$ Hz, 3H). EM/IEP 466,8 (M+H⁺).
- 30 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 48), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 - 8,36 (m, 2H), 7,94 - 7,38 (m, 3H), 6,94 - 6,63 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,10 - 1,42 (m, 2H), 1,04 - 0,64 (m, 3H). EM/IEP 484,1 (M+H⁺).
- 35 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-5-(metilsulfonil)-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 49): RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,79 - 8,73 (m, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 3H), 7,66 - 7,53 (m, 1H), 6,34 - 6,28 (m, 1H), 5,99 (br s, 2H), 5,54 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,36 - 1,32 (m, 3H). EM/IEP 487,1 (M+H⁺).
- 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carboxamida (compuesto 50), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (dd, $J = 27,8, 8,2$ Hz, 1H), 8,20 - 7,86 (m, 1H), 7,76 - 7,42 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 23,4$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,96 - 5,52 (m, 1H), 4,57 (dd, $J = 7,5, 6,7$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,34 - 1,03 (m, 3H). EM/IEP 482,1 (M+H⁺).
- 45 (S)-5-Cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3h)-ona (compuesto 51), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 - 8,44 (m, 2H), 7,78 - 7,47 (m, 3H), 6,27 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 5,98 - 5,84 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,87 - 4,36 (m, 1H), 1,56 - 1,17 (m, 3H). EM/IEP 462,2 (M+H⁺).
- 50 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-5-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 52), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 - 8,34 (m, 2H), 8,10 - 7,62 (m, 2H), 7,66 - 7,42 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 11,0, 8,2$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 110,3$ Hz, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,72 - 4,21 (m, 1H), 1,39 - 1,12 (m, 3H). EM/IEP 426,9 (M+H⁺).
- 55 (S)-5-Cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 53), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 - 8,51 (m, 2H), 8,25 - 7,88 (m, 1H), 7,86 - 7,37 (m, 3H), 6,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 4,65 - 4,45 (m, 1H), 1,27 (dd, $J = 6,7, 1,8$ Hz, 3H). EM/IEP 444,1 (M+H⁺).
- 60 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo (compuesto 54): RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,5H), 8,59 (m, 1H), 8,57 (t, $J = 2,8$ Hz, 0,5H), 8,51 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 0,5H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,5H), 8,22 (m, 1H), 8,06 (m, 0,5H), 7,88 (bm, 4H), 7,79 (m, 0,5H), 7,58 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 0,5H), 7,47 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 0,5H), 5,02 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). EM/IEP 443,1 (M+H⁺).
- 65 (S)-2-(1-((2,6-Diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)propil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo (compuesto 55): RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 2,8$ Hz,

- 1H), 8,58 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (m, 2 H), 8,18 (m, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,71 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,90 (m, 3H). EM/IEP 475,1 (M+H⁺).
- 5 (S)-2-(Ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)metil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo (compuesto 56): RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 0,5H), 8,60 (m, 1,5H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 0,5H), 8,23 (m, 1,5H), 8,17 (m, 0,5H), 7,95 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,59 (m, 0,5H), 4,60 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,29 (m, 1H). EM/IEP 487,1 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 57), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,83 - 8,58 (m, 2H), 8,24 (dd, *J* = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 2 H), 4,70 (m, 1H), 4,01-3,29 (br m, 5H) 1,81 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,78 (m, 3H), 0,48 - 0,33 (m, 3H). EM/IEP 494,2 (M+H⁺).
- 15 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 110), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,75-8,51 (m, 2H), 8,05-7,89 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,67 - 7,45 (m, 2H), 4,83 (m, 1H) 4,42-3,27 (br m, 5H) 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM/IEP 452,1 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidín-5-carboxamida (compuesto 58), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,67 (ddd, *J* = 13,2, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 8,3, 5,3, 3,3 Hz, 1H), 7,78 (td, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,51-6,88 (br m, 5H) 4,70 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 0,76 (dd, *J* = 9,3, 5,9 Hz, 3H), 0,37-0,25 (m, 3H). EM/IEP 476,1 (M+H⁺).
- 25 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 113), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (m, 1H), 8,58-8,42 (m, 1H), 8,15-7,81 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,56-7,37 (br m, 2H), 7,26-7,00 (br m, 2H), 6,83-6,67 (m, 1H) 4,92 (m, 1H), 1,39 (m, 3H). EM/IEP 470,1 (M+H⁺).
- 30 (S)-5-Cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 111), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 - 8,50 (m, 2H), 8,15 - 7,93 (m, 1H), 7,91 - 7,74 (m, 2H), 7,71 - 7,48 (m, 3H), 7,41 (ddd, *J* = 8,6, 7,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,28 - 7,12 (m, 2H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 1H), 0,82 - 0,68 (m, 3H). EM/IEP 466,1 (M+H⁺).
- 35 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 112), RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,78 - 8,32 (m, 2H), 8,12 - 7,88 (m, 5H), 7,82 (m, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 0,62 - 0,08 (m, 4H). EM/IEP 478,1 (M+H⁺).
- 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 60), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 - 8,43 (m, 2H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 3H). EM/IEP 514,0 (M+H⁺).
- 45 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 61), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 - 8,61 (m, 1H), 8,60 - 8,48 (m, 1H), 8,11 - 7,64 (m, 3H), 7,64 - 7,48 (m, 2H), 7,33 (br. s., 4H), 4,76 - 4,58 (m, 1H), 2,05 - 1,69 (m, 2H), 0,84 - 0,66 (m, 3H). EM/IEP 510,1 (M+H⁺).
- 50 (S)-2-(1-((2,6-Diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo (compuesto 62), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 - 8,45 (m, 2H), 8,24 - 7,83 (m, 3H), 7,83 - 7,01 (br, m, 5H), 5,03 - 4,87 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM/IEP 461,1 (M+H⁺).
- 55 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo (compuesto 63), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,72 - 8,62 (m, 1H), 8,15 - 7,92 (m, 4H), 7,67 - 7,52 (m, 1H), 6,32 - 6,24 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,53 (d, *J* = 17,8 Hz, 2H), 4,67 - 4,51 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 3H). EM/IEP 434,1 (M+H⁺).
- 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 64), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 - 8,64 (m, 1H), 8,64 - 8,51 (m, 1H), 8,08 - 7,89 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 6,25 (br, d, *J* = 16,7 Hz, 2H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM/IEP 496,1 (M+H⁺).
- 65 (S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 65): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (m, 1H),

8,38 (m, 1H), 7,82 (dd, $J = 9,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,30 (m, 1H). EM/IEP 510,1 ($M+H^+$).

5 (S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 66): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 9,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 8,34$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,59 (m, 1H), 0,55 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,07 (m, 1H). EM/IEP 510,1 ($M+H^+$).

10 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 67), RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (td, $J = 8,2, 8,2, 5,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H) 7,37 (ddd, $J = 10,9, 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 8,6, 6,5$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 450,1 ($M+H^+$).

15 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 68), RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (td, $J = 8,2, 8,2, 5,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H) 7,37 (ddd, $J = 11,0, 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 4,82 (p, $J = 6,8, 6,7$ Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), EM/EM 450,1 ($M+H^+$).

20 (S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 69): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,30 (m, 1H). EM/IEP 492,1 ($M+H^+$).

25 (S)-2,4-Diamino-6-(((5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 70): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (m, 1H), 0,57 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,02 (m, 1H). EM/IEP 492,1 ($M+H^+$).

30 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 71): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 5,09 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,13 (dt, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,79 (dt, $J = 14,5, 7,5$ Hz, 1H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H). EM/IEP 480,1 ($M+H^+$).

35 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 72): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,04 (dq, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 1,67 (dp, $J = 14,3, 7,4, 7,2$ Hz, 1H), 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H). EM/IEP 480,1 ($M+H^+$).

40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 73): RMN 1H 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 9,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 484,1 ($M+H^+$).

45 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 74): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). EM/IEP 484,1 ($M+H^+$).

50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 75): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,9-7,8 (m, 3H), 5,32 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 450,1 ($M+H^+$).

55 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 76): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,9-7,8 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). EM/IEP 450,1 ($M+H^+$).

60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4,5-dimetilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 77): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H) 7,62 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 462,1 ($M+H^+$).

65 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4,5-dimetilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 78): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H) 7,62 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). EM/IEP 462,1 ($M+H^+$).

- 5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 79), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 4,9, 1,0 Hz, 1H), 8,17 - 7,90 (m, 3H), 7,36 - 7,07 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,31 - 4,94 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H). EM/IEP 482,2 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 80), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,74 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM/IEP 482,2 (M+H⁺).
- 15 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona (compuesto 81), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (dt, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,6, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,62 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,79 (dt, J = 30,2, 7,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 3H). EM/IEP 476,1 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 82), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (dt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 21,8, 2,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 9,0, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 42,5, 6,9 Hz, 2H), 6,62 - 6,52 (m, 2H), 6,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,86 (dt, J = 23,9, 6,6 Hz, 1H), 1,38 - 1,21 (m, 3H). EM/IEP 467,1 (M+H⁺).
- 25 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 83), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 - 7,92 (m, 1H), 7,54 (ddt, J = 11,5, 8,0, 3,4 Hz, 1H), 6,69 - 6,47 (m, 1H), 6,39 (dd, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,74 (dt, J = 33,1, 7,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,35 - 1,21 (m, 3H). EM/IEP 492,1 (M+H⁺).
- 30 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 84), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 - 7,90 (m, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 44,9, 6,9 Hz, 2H), 6,63 - 6,52 (m, 2H), 6,37 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 4,83 (dq, J = 26,5, 6,7 Hz, 1H), 1,38 - 1,21 (m, 3H). EM/IEP 483,1 (M+H⁺).
- 35 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 85), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (dt, J = 39,3, 2,5 Hz, 2H), 7,79 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 4H), 6,58 (ddd, J = 11,5, 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,38 - 6,21 (m, 3H), 6,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,81 - 4,49 (m, 1H), 1,31 (ddd, J = 12,4, 7,1, 2,2 Hz, 3H). EM/IEP 458,1 (M+H⁺).
- 40 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)propil)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 86), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 - 7,89 (m, 1H), 7,73 (td, J = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 4H), 6,61 (ddd, J = 19,4, 8,8, 0,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,18 - 6,01 (m, 3H), 5,56 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,59 (dtd, J = 35,7, 8,3, 3,6 Hz, 1H), 1,86 - 1,58 (m, 2H), 0,76 - 0,68 (m, 3H). EM/IEP 472,1 (M+H⁺).
- 45 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 87), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 - 7,89 (m, 1H), 7,76 (td, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,45 (m, 2H), 6,91 - 6,50 (m, 3H), 6,37 (s, 3H), 4,66 (dtd, J = 30,1, 7,7, 3,9 Hz, 1H), 1,93 - 1,59 (m, 2H), 0,71 (td, J = 7,3, 4,8 Hz, 3H). EM/IEP 463,1 (M+H⁺).
- 50 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona (compuesto 88), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 37,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,35 (m, 1H), 6,58 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,49 - 6,20 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,57 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,73 (s, 1H), 1,42 - 1,11 (m, 3H). EM/IEP 476,1 (M+H⁺).
- 55 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)metil)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 89), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 - 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 1H), 7,69 - 7,40 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,46 - 6,27 (m, 1H), 6,16 - 5,86 (m, 2H), 5,57 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,67 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 0,54 - 0,34 (m, 2H), 0,34 - 0,19 (m, 1H). EM/IEP 484,1 (M+H⁺).
- 60 (S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 90), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 - 7,91 (m, 1H), 7,78 (td, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 12,7, 8,7 Hz, 2H), 6,35 (s, 2H), 4,70 (dt, J = 10,0, 7,3 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 0,45 - 0,37 (m, 2H), 0,18 - 0,02 (m, 2H). EM/IEP 475,1 (M+H⁺).
- 65 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 91): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,80 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 17,6, 7,9, 1,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,49 - 6,41 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,82 (td, J = 8,2,

4,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,67 (dp, $J = 14,4, 7,2$ Hz, 1H), 1,25 (dd, $J = 11,4, 5,0$ Hz, 1H), 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM/IEP 477,1 (M+H⁺).

- 5 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 92): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 16,0, 8,0, 1,2$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 4,78 (td, $J = 6,8, 4,8$ Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,84 - 1,69 (m, 1H), 1,60 (dp, $J = 13,7, 7,0$ Hz, 1H), 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM/IEP 477,1 (M+H⁺).
- 10 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 93): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J = 13,9, 8,1, 1,2$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,37 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,83 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). EM/IEP 463,1 (M+H⁺).
- 15 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 94): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,43 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,83 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,93 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). EM/IEP 463,1 (M+H⁺).
- 20 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 95): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,39 (q, $J = 7,1, 6,6$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). EM/IEP 498,1 (M+H⁺).
- 25 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 96): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,98 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). EM/IEP 498,1 (M+H⁺).
- 30 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 97), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 - 8,03 (m, 0,5H), 7,98 - 7,92 (m, 0,5H), 7,77 (td, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (ddt, $J = 12,1, 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 6,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,5H), 6,64 - 6,52 (m, 2H), 6,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,73 (dp, $J = 30,3, 6,7$ Hz, 1H), 1,32 (dd, $J = 14,1, 6,7$ Hz, 3H). EM/IEP 449,1 (M+H⁺).
- 35 (S)-2,4-Diamino-6-(((3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 98): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,43 (ddd, $J = 8,4, 1,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,95 (dd, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,36 - 1,21 (m, 1H), 0,47 - 0,32 (m, 3H), 0,18 - 0,06 (m, 1H). EM/IEP 524,1 (M+H⁺).
- 40 (S)-2,4-Diamino-6-(((3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 99): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,49 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (tq, $J = 8,3, 5,2, 4,3$ Hz, 1H), 0,63 - 0,40 (m, 3H), 0,14 - 0,03 (m, 1H). EM/IEP 524,1 (M+H⁺).
- 45 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona (compuesto 100), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (m, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,72 - 7,46 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,25 (dd, $J = 21,7, 7,5$ Hz, 2H), 6,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,56 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 4,81 - 4,55 (m, 1H), 1,30 (m, 3H). EM/IEP 536,1 (M+H⁺).
- 50 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 101), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 - 7,84 (m, 3H), 7,84 - 7,46 (m, 3H), 7,75 - 7,50 (m, 4H), 7,01 - 6,63 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,38 (dd, $J = 19,7, 6,6$ Hz, 3H). EM/IEP 467,1 (M+H⁺).
- 55 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)butil)quinazolín-4(3H)-ona (compuesto 102), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (ddd, $J = 52,2, 2,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,87 - 7,41 (m, 3H), 6,61 (ddd, $J = 27,6, 8,7, 0,7$ Hz, 1H), 6,49 - 5,85 (m, 4H), 5,53 (d, $J = 21,9$ Hz, 1H), 4,69 (dtd, $J = 45,0, 8,8, 3,3$ Hz, 1H), 2,01 - 1,55 (m, 2H), 1,35 - 0,77 (m, 2H), 0,61 (dt, $J = 20,1, 7,4$ Hz, 3H). EM/IEP 486,1 (M+H⁺).
- 60 (S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)butil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 103), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 - 7,87 (m, 1H), 7,82 - 7,19 (m, 3H), 6,95 - 6,46 (m, 3H), 6,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 5,08 - 4,39 (m, 1H), 1,71 (dd, $J = 40,5, 13,9$ Hz, 2H), 1,40 - 0,94 (m, 2H), 0,80 - 0,38 (m, 3H). EM/IEP 477,1 (M+H⁺).
- 65

(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona (compuesto 104), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,85 (td, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,37 (m, 3H), 6,62 (ddd, J = 27,1, 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,16 - 5,84 (m, 4H), 5,53 (d, J = 21,7 Hz, 2H), 4,69 (dtd, J = 44,3, 9,0, 3,2 Hz, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,43 - 0,87 (m, 2H), 0,61 (dt, J = 20,1, 7,4 Hz, 3H). EM/IEP 504,1 (M+H⁺).

(S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)butil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 105), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, J = 57,4, 2,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,34 (m, 3H), 6,88 - 6,42 (m, 3H), 6,33 (d, J = 23,6 Hz, 3H), 4,74 (m, 1H), 1,82 - 1,54 (m, 2H), 1,43 - 0,87 (m, 2H), 0,74 - 0,45 (m, 3H). EM/IEP 495,1 (M+H⁺).

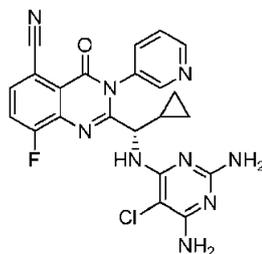
(S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)metil)-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona (compuesto 106), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 - 7,57 (m, 2H), 7,60 - 7,12 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 1,49 (d, J = 22,8 Hz, 1H), 1,37 - 1,01 (m, 3H), 0,45 (s, 2H), 0,18 (d, J = 21,1 Hz, 1H). EM/IEP 502,1 (M+H⁺).

(S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 107), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (dd, J = 20,6, 2,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 1H), 7,67 - 7,36 (m, 2H), 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,62 - 6,24 (m, 6H), 4,72 (dt, J = 10,3, 7,2 Hz, 1H), 1,24 (tt, J = 12,5, 5,8 Hz, 1H), 0,50 - 0,25 (m, 3H), 0,15 - 0,03 (m, 1H). EM/IEP 493,1 (M+H⁺).

(S)-2,4-Diamino-6-((1-(3-(5-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 108). Existe en forma de una mezcla de ~11 diastereómeros, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,90 (m, 1,5H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H), 7,78 (td, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,24 (s, 0,5H), 7,11 (s, 0,5H), 4,91 (p, J = 7,3 Hz, 0,5H), 4,80 (p, J = 6,8 Hz, 0,5H), 1,34 (dd, J = 6,7, 1,4 Hz, 3H). EM/IEP 449,1 (M+H⁺) y

(S)-4-Amino-6-((1-(3-(5-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo (compuesto 109). Existe en forma de una mezcla de ~11 diastereómeros, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 0,5H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 0,5H), 7,94 (s, 0,5H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,77 (td, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,9 Hz, 0,5H), 7,67 - 7,55 (m, 2,5H), 7,44 (s, 0,5H), 7,32 (d, J = 14,0 Hz, 2,5H), 4,87 (p, J = 7,1 Hz, 0,5H), 4,81 (p, J = 6,7 Hz, 0,5H), 1,37 (dd, J = 6,7, 3,1 Hz, 3H).. EM/IEP 434,1 (M+H⁺).

C. Preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que n es 2, R¹ es ciano, R¹ es flúor, m es 0, R³ es ciclopropilo y R⁴ es cloro

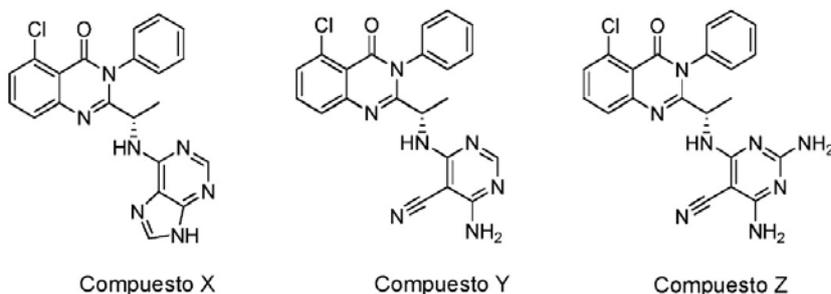


Se disolvió (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona (141 mg, 0,3 mmoles), Zn(CN)₂ (40 mg, 0,35 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0,03 mmoles) en NMP (3 ml). Se burbujeó argón a través (1 min) y después se calentó a 120°C utilizando un microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC, proporcionando (S)-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)metil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo (compuesto 59). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 - 8,54 (m, 1H), 8,51 - 8,31 (m, 1H), 8,19 (ddd, J = 8,5, 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,09 - 7,89 (m, 2H), 7,83 - 7,50 (m, 5H), 7,46 - 7,26 (m, 2H), 4,48 (dt, J = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 1H), 0,63 - 0,38 (m, 3H), 0,16 (ddt, J = 15,4, 9,2, 4,4 Hz, 1H). EM/IEP 478,1 (M+H⁺).

Ejemplo 5

Caracterización de los compuestos de fórmula (I)

El presente Ejemplo caracteriza la actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) y además los compara con los compuestos X, Y y Z, que presentan las estructuras siguientes:



Se midió la actividad enzimática de las isoformas de PI3K para determinar las actividades de inhibición según selectividad de las isoformas de PI3K de los compuestos sometidos a ensayo, incluyendo las actividades contra PI3K δ . Se utilizó un ensayo celular que medía la inhibición de la activación de los basófilos para evaluar la potencia de los compuestos en un ensayo celular. Se midió además la estabilidad en los hepatocitos humanos con el fin de evaluar la semivida de los compuestos sometidos a ensayo en sujetos humanos.

I. Actividad enzimática de las isoformas de PI3K.

Se midió la actividad enzimática de las isoformas de PI3K de clase I en presencia de los compuestos de la Tabla 1 y los compuestos X, Y y Z, utilizando un ensayo de transferencia de energía por resonancia fluorescencia de resolución temporal (TR-FRET, por sus siglas en inglés). Se utilizó el ensayo TR-FRET para seguir la formación del producto, la molécula 3,4,5-inositol trifosfato (PIP3) en competencia con PIP3 marcada fluorescentemente para la unión a la proteína de dominio de homología con pleckstrina, GRP-1. Un incremento del producto fosfatidilinositida 3-fosfato resulta en una reducción de la señal de TR-FRET al resultar desplazado el fluoróforo marcado del sitio de unión de la proteína GRP-1.

Se expresaron las isoformas de PI3K de clase I y se purificaron en forma de proteínas recombinantes heterodiméricas. Todos los reactivos de ensayo y tampones para el ensayo de TR-FRET se obtuvieron de Millipore. Se sometieron a ensayo isoformas de PI3K bajo condiciones de tasa iniciales en presencia de Hepes 25 mM (pH 7,4) y 2 X Km ATP (75-500 μ M), PIP2 2 μ M, glicerol al 5%, MgCl₂ 5 mM, NaCl 50 mM, Chaps al 0,05% (v/v), ditiotreitól 1 mM, DMSO al 1% (v/v) a las concentraciones siguientes para cada isoforma: PI3K α , PI3K β y PI3K δ entre 25 y 50 pM, y PI3K γ a 2 nM. Tras un tiempo de reacción de ensayo de 30 minutos a 25°C, las reacciones se terminaron con una concentración final de EDTA 10 mM, PIP3 marcado 10 nM y proteína detectora GRP-1 marcada con europio 35 nM antes de la lectura de TR-FRET en un lector de placas Envision (Exc.: 340 nm; Em.: 615/665 nm; retardo de 100 μ s y ventana de lectura de 500 μ s).

Se normalizaron los datos basándose en los controles positivo (wortmanina 1 μ M) y negativo (DMSO). Se calcularon los valores de IC₅₀ α , β , δ , y γ a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de IC₅₀ representan valores de media geométrica en caso de obtener más de un valor. Los valores de IC₅₀ se informan en unidades de nM.

La Tabla 2, posteriormente, resume los valores de IC₅₀ (nM) recogidos para PI3K δ para los compuestos en el Ejemplo. La Tabla 2a resume los valores de IC₅₀ (nM) para PI3K β y los valores de semivida (horas) en hepatocitos humanos crioconservados.

Tabla 2. Valores de IC₅₀ de PI3K δ para compuestos representativos

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Compuesto	IC ₅₀ (nM)
1	0,6	59	380
2	2	60	1
3	0,6	61	1
4	5	62	42
5	14	63	95
7	0,4	64	0,6
8	9	65	42
9	2	66	3
10	9	67	120
11	0,8	68	7
12	2	69	60
13	8	70	3
14	4	71	49
15	4	72	1
16	1	73	59

ES 2 667 173 T3

17	4	74	1
18	18	75	510
19	5	76	14
20	3	77	75
21	2	78	0,8
22	6	79	2
23	0,7	80	27
24	0,4	81	84
25	8	82	5
26	1	83	12
27	1	84	0,5
28	0,6	85	3
29	8	86	9
30	1	87	0,6
31	1	88	6
32	2	89	9
33	2	90	0,6
34	21	91	4
35	35	92	0,8
36	4	93	2
37	5	94	0,5
38	13	95	4
39	1	96	1
40	9	97	0,8
41	0,4	98	21
42	27	99	640
43	4	100	48
44	34	101	8
45	6	102	15
46	38	103	1
47	0,5	104	94
48	4	105	9
49	67	106	31
50	2	107	1
51	7	108	0,6
52	63	109	2
53	4	110	61
54	10	111	9
55	60	112	7
56	30	113	620
57	14	114	220
58	14	115	4

Tabla 2a. Valores de IC₅₀ de PI3Kβ y de semivida para compuestos representativos

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	t _{1/2} (horas)	Compuesto	IC ₅₀ (nM)	t _{1/2} (horas)
81	180	ND	96	3	4.
82	5	>10	97	0,7	>10
83	42	ND	98	160	ND
84	1	10	99	3600	ND
85	9	>10	100	100	ND
86	35	ND	101	11	ND
87	0,8	>10	102	62	ND
88	11	>10	103	3	ND
89	27	ND	104	530	ND
90	2	ND	105	41	ND
91	99	ND	106	180	ND
92	1	4	107	3	ND
93	30	ND	108	33	ND
94	1	10	109	460	ND
95	28	ND			
ND: no determinado.					

ii. Actividad sobre los basófilos

Se midió el efecto sobre la activación de los basófilos en sangre completa humana utilizando el kit Flow2 CAST® (Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse, Suiza) siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante con modificaciones menores. Se recogió sangre completa humana en tubos de venipunción con K₂-EDTA. Se trataron las muestras de sangre completa con DMSO (al 0,3%, final) o una dilución en serie de compuestos en DMSO durante 60 minutos a 37°C. A continuación, los basófilos se activaron con mAb anti-FcεRI o con fMLP. Para activar los basófilos utilizando el anticuerpo monoclonal (mAb, por sus siglas en inglés) anti-FcεRI, se mezclaron 50 µl de sangre completa con 110 µl de tampón de estimulación (B-BAT-STB) y 20 µl de anti-FcεRI (B-BAT-STCON). Para activar los basófilos con fMLP, se mezclaron 50 µl de sangre completa con 80 µl de tampón de estimulación (B-BAT-STB) y 50 µl de fMLP (B-CCR-FMLP). Se utilizó como tampón de estimulación como control negativo. A continuación, se añadieron a cada tubo 20 µl del reactivo de tinción (combinación de mAb anti-CD63 humano-FITC y anti-CCR3 humano-PE). Los tubos se mezclaron suavemente y se incubaron durante 25 minutos a 37°C. Después, se lisaron los eritrocitos y se fijaron mediante la adición de 2 ml de solución de lisado (B-BAT-LYR) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se peletizaron mediante centrifugación a 1.200 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente en un rotor oscilante. Se aspiró el sobrenadante y el pellet celular se resuspendió en 400 µl de tampón de lavado. El análisis de citometría de flujo de la activación de los basófilos se llevó a cabo en un citómetro de flujo FC500MPL (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA). Se aplicó la tinción de CCR3 y dispersión lateral para seleccionar por lo menos 200 basófilos que expresaban una densidad elevada de CCR3. El porcentaje de células positivas para CD63 dentro de la población de basófilos seleccionada se determinó en los diferentes grupos de tratamiento y se normalizó respecto al control de vehículo (DMSO al 0,3%) con mAb anti-FcεRI de estímulo de fMLP como 100%. Se ajustó la concentración de compuesto final para corregir para el efecto de dilución de los reactivos añadidos. Se calcularon los valores de EC₅₀ a partir del análisis de las curvas de dosis-respuesta según una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de EC₅₀ representan valores de medio geométrica y se expresan en unidades de nM. La Tabla 3, posteriormente, resume los datos de EC₅₀ recogidos en el Ejemplo.

iii. Estabilidad de los hepatocitos

Se utilizó el presente ensayo para evaluar la estabilidad metabólica de los artículos de ensayo (AE) tras la incubación en hepatocitos criopreservados mediante la monitorización de la desaparición del fármaco parental mediante CL/EM. Los AE se incubaron con 1 millón de hepatocitos/ml con 2 µM de sustrato por duplicado. La incubación se llevó a cabo a 37°C con 5% de CO₂ y humedad saturante. Las muestras se obtuvieron en 0, 1, 2 y 4 horas para realizar un seguimiento de la desaparición de los AE y se determinó una semivida (t_{1/2}). La Tabla 3, posteriormente, resume los valores de t_{1/2} (horas) de los hepatocitos humanos recogidos en el Ejemplo.

Los símbolos utilizados en la Tabla 3, a continuación, son los siguientes:

=<1 nM *=<1 h
 ### =>1 nM y <10 nM **>1 y <3 h
 ## =>10 nM y <50 nM ***=>3 y <6 h
 # =>50 nM ****=>6 y <10 h *****=>10 h

Tabla 3. Valores de IC₅₀ y de semivida para compuestos representativos

Compuesto	EC ₅₀	EC ₅₀ (nM)	t _{1/2}	t _{1/2} (horas)
1	####	0,9	*****	>10
2	###	2	*****	>10
3	###	2	*****	>10
4	##	22	ND	ND
5	###	2	*****	>10
7	####	0,3	ND	ND
8	#	100	ND	ND
9	###	3	*****	>10
10	##	17	ND	ND
11	####	0,5	***	5
12	###	1	*****	>10
13	###	4	ND	ND
14	###	3	****	8
15	##	19	*****	>10
16	####	0,7	ND	ND
17	###	5	ND	ND
18	##	22	ND	ND
19	###	7	****	7
20	###	3	*****	>10
21	###	4	*****	>10

22	###	5	****	9
23	####	0,8	*****	>10
24	####	0,3	*****	>10
25	##	11	ND	ND
26	####	0,7	*****	>10
27	####	0,7	*****	>10
28	###	4	****	9
29	##	10	*****	>10
30	####	0,7	****	9
31	####	0,5	*****	>10
32	####	0,4	*****	>10
33	###	5	*****	>10
34	##	22	ND	ND
35	#	62	ND	ND
36	###	2	ND	ND
37	##	16	ND	ND
38	###	9	ND	ND
39	###	2	***	3
40	###	7	ND	ND
41	###	4	*****	>10
42	###	8	ND	ND
43	###	2	ND	ND
44	ND	ND	ND	ND
45	###	7	***	4
46	ND	ND	****	8
47	####	0,4	*****	>10
ND: no determinado				

Los resultados del Ejemplo anterior indican que determinados compuestos de fórmula (I) presentan una mayor estabilidad en los hepatocitos humanos y una semivida más prolongada que los compuestos X, Y y Z. A título de ejemplo, la Tabla 4, a continuación, resume los valores de $t_{1/2}$ y EC_{50} de los compuestos 1, X, Y y Z.

5

Tabla 4. Comparaciones entre los valores de EC_{50} y de semivida.

	Compuesto 1	Compuesto X	Compuesto Y	Compuesto Z
$t_{1/2}$	>10 horas	<2 horas	<2 horas	<5 horas
EC_{50}	<1 nM	>5 nM	>10 nM	<1 nM

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la estructura de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada R^1 se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilo o alquilsulfonilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

m es 0, 1, 2 o 3,

cada R^2 se selecciona independientemente de entre halo, $-NH_2$, alcoxi, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con cicloalquilo y

R^4 es ciano, halo o $CONH_2$.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

n es 1 ó 2,

cada R^1 se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilo o alquilsulfonilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

m es 0, 1 ó 2,

cada R^2 se selecciona independientemente de entre halo, alcoxi, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 halógenos,

R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, en el que la fracción alquilo puede sustituirse opcionalmente con cicloalquilo y

R^4 es ciano.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que cada R^1 se selecciona independientemente de entre halo, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alquilsulfonilo C_{1-4} , o en el que cada R^1 se selecciona independientemente de entre flúor, cloro, yodo, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o 3, en el que cada R^2 se selecciona independientemente de entre halo, $-NH_2$, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} o en el que cada R^2 se selecciona independientemente de entre $-NH_2$, flúor, cloro, yodo, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etoxi, hexoxi, metilo, etilo, propilo, butilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo o en el que R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-4} o en el que R^3 se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo o ciclopropilbutilo.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, en el que R^4 se selecciona de entre ciano, flúor, cloro, bromo o $CONH_2$.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

(a) n es 1 o

(b) n es 2 o

(c) m es 0 o

(d) m es 1 o

(e) m es 2.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto es un enantiómero (S).
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto es un enantiómero (R).
- 5 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 10 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-2-ciclopropiletilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 15 (S)-2,4-diamino-6-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-metil-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-(metilsulfonil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 20 (S)-2,4-diamino-6-(1-(4-oxo-3-(piridín-3-il)-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(3-(5-fluoropiridín-3-il)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 25 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-cloropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 30 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-metoxypiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-(difluorometil)piridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 35 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-4-oxo-3-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 40 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-ciclopropilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 45 (S)-2,4-diamino-6-(1-(8-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 50 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-difluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 55 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(ciclopropil(5,8-dicloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 60 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-2-ciclopropiletilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5,8-dicloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
- 65

(S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 5 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)propil)-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 10 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(2-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 15 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-6-fluoro-3-(4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 20 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-2-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-(1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etilamino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 25 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (R)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 30 (R)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 35 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-5-(metilsulfonil)-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carboxamida,
 40 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-3-(5-fluoropiridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-5-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo,
 45 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)propil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo,
 (S)-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)metil)-6-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-8-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 50 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)-3-metilbutil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(piridín-3-il)quinazolín-4(3H)-ona,
 55 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cianopirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoro-3-(5-fluoropiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 60 (S)-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-bromo-8-fluoro-4-oxo-3-(piridín-3-il)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 65 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-8-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,

- (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-(((5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 5 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 10 (S)-2,4-diamino-6-((1-(6-fluoro-3-(5-fluoro-4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(5-cloro-3-(4,5-dimetilpiridín-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(4-metilpiridín-3-il)-4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 15 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-8-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-S-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 20 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5,8-dicloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5,S-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)quinazolín-4(3H)-ona,
 25 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)propil)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 30 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)metil)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 35 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)propil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 40 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 45 (S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-amino-4-metilpiridín-3-il)-5,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)etil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 50 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)butil)quinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)butil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(1-((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 55 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)butil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 (S)-3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-2-(ciclopropil((2,6-diamino-5-cloropirimidín-4-il)amino)metil)-8-fluoroquinazolín-4(3H)-ona,
 (S)-2,4-diamino-6-(((3-(6-aminopiridín-3-il)-5-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)(ciclopropil)metil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 60 (S)-2,4-diamino-6-((1-(3-(5-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo y
 (S)-4-amino-6-((1-(3-(5-aminopiridín-3-il)-5-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-2-il)etil)amino)pirimidín-5-carbonitrilo,
 65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto es un atropisómero.
12. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en un método para tratar una enfermedad o condición en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar en el ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en el que:
- 5 (a) la enfermedad o condición es un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer, o
- 10 (b) la enfermedad o condición es linfoma, mieloma múltiple o leucemia, o
- (c) la enfermedad o condición es leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), enfermedad mieloproliferativa (EMP), leucemia mieloide crónica (EMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no de Hodgkin (LNH), linfoma de las células del manto (LCM), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldenström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células B grandes difusas (LCBGD), cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer pulmonar, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, cáncer de cerebro, cáncer óseo, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer de colon, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia grave, artritis reumatoide (AR), encefalomielitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (EM), síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmunitaria, soriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma,
- 15 opcionalmente en la que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía intravenosa, intramuscular, parenteral, nasal u oral.
- 20
- 25
13. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable o un kit que comprende el compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una etiqueta y/o instrucciones de utilización.
- 30
14. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en terapia.
- 35
15. Utilización de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o condición según la reivindicación 12.