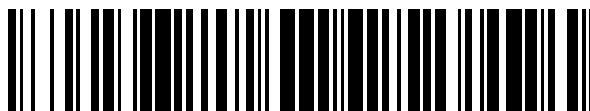


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 774**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14	(2006.01)	C07D 498/08	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 491/048	(2006.01)		
C07D 495/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2014 PCT/EP2014/001236**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14183850**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2014 E 14726074 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2994467**

54 Título: **Arilquinazolinás**

30 Prioridad:

11.05.2013 DE 102013008118

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

13.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUCHSS, THOMAS;
EMDE, ULRICH;
BUCHSTALLER, HANS-PETER y
MEDERSKI, WERNER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

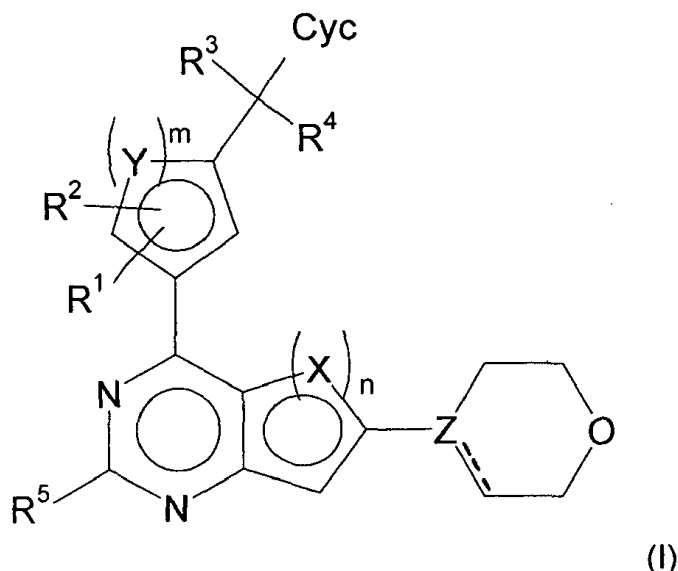
ES 2 693 774 T3

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

Arilquinazolinás

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



- 5 en la cual
 X es CH, CF, S o N,
 Y es CH, S o N,
 Z es C o N,
 ---- forma un enlace doble conjuntamente con el enlace sencillo si Z = C; está ausente si Z = N,
- 10 n es 1 o 2, en cuyo caso
 si n = 1, X = S, y
 si n = 2, ambos X = CH, o el X unido con el anillo de pirimidina es CF y el X que no está unido con el anillo de pirimidina es CH, o un X es CH y el otro X es N;
 m es 1 o 2, en cuyo caso si m = 1, Y = S, y si m = 2, ambos Y = CH, o un Y es CH y el otro Y es N;
- 15 R¹, R², R³, R⁴ son, independientemente entre sí, H, Hal, CN, OH, CONH₂, CONH(LA) o LA;
 R⁵ es H, Hal, CN o C=CH;
 Cyc es fenilo que no está sustituido o puede estar sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, por R⁶, o es Het¹;
- 20 Het¹ es un heterociclo mono- o binuclear, de 5-10 miembros, con 1-3 átomos de N, O y/o S, o 1-4 átomos de N, el cual puede no estar sustituido o estar sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, por R⁶, o una vez por Het²;
 R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, o NH₂;
- 25 LA es alquilo no ramificado o ramificado, con 1-5 átomos de C, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, donde 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y/o un átomo de H pueden reemplazarse por CN o Het², y/o uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por O, NH, NH₂, N(CH₃) o CO;
 Het² es un homo- o heterociclo alifático de 3-5 miembros, con 0, 1, 2 o 3 átomos de N, O y/o S, el cual no está sustituido;
 Hal es F, Cl, Br o I;

y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para inhibir serina-treonina proteína cinasas, así como para sensibilizar células cancerosas frente a productos anticancerosos y/o radiaciones ionizantes. También es objeto de la invención el uso de los compuestos de la fórmula (I) en la profilaxis, terapia o control de seguimiento de cáncer, tumores o metástasis, en combinación con radioterapia y/o un producto anticanceroso. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) mediante reacción de compuestos de las fórmulas (IV) y (V) y opcionalmente la conversión de una base o un ácido de los compuestos de la fórmula (I) en una de sus sales.
- 10 La proteína cinasa dependiente de ADN (ADN-PK) es una serina/treonina-proteína cinasa que se activa en conexión con ADN. Datos bioquímicos y genéticos muestran que ADN-PK se compone de (a) una subunidad catalítica que se llama ADN-PKcs, y (b) dos componentes regulatorios (Ku70 y Ku80). funcionalmente, ADN-PK es un componente decisivo, por una parte, para la reparación de fracturas en la doble hélice de ADN (DSBs) y, por otra parte, de la recombinación somática o de V(D)J. Además, ADN-PK y sus componentes se conectan con una gran cantidad de otros procesos fisiológicos, entre ellos la modulación de la estructura de cromatina, así como el mantenimiento telomérico (Smith & Jackson (1999) *Genes and Dev* 13: 916; Goytisolo et al. (2001) *Mol. Cell. Biol.* 21: 3642; Williams et al. (2009) *Cancer Res.* 69: 2100).
- 15 La herencia genética humana en forma de ADN es sometida de manera ininterrumpida al ataque de especies de oxígeno reactivo (ROS) que se forman principalmente como subproductos del metabolismo oxidativo. Las ROS son capaces de causar daño al ADN en forma de fracturas en la hélice sencilla. Las fracturas en la hélice doble pueden surgir si las fracturas previas en la hélice sencilla se efectúan en una vecindad estrecha. Además, las fracturas en la hélice sencilla en la hélice doble pueden causarse si la horquilla de replicación de ADN da con patrones base dañados. Además, influencias exógenas tales como radiaciones ionizantes (por ejemplo, radiación gamma o de partículas) y ciertos medicamentos anticancerosos (por ejemplo, bleomicina) son capaces de causar fracturas en la hélice doble del ADN. Las DSB pueden además tener lugar como productos intermedios de la recombinación somática, un procedimiento que es importante para la formación de un sistema inmune funcional de todos los vertebrados. Si las fracturas de la hélice doble de ADN no se reparan o se reparan de manera incorrecta pueden ocurrir mutaciones y/o aberraciones de cromosoma, lo cual puede conducir a la muerte celular como consecuencia. A fin de contrarrestar los riesgos severos que resulten de las fracturas de la hélice doble del ADN, las células eucariotas han desarrollado una cantidad de mecanismos para repararlas. Las eucariotas superiores usan de manera predominante la llamada conexión final no homóloga (non-homologous end-joining), en la cual la proteína cinasa dependiente de ADN adopta el papel clave. Las investigaciones bioquímicas han mostrado que ADN-PK se activa de la manera más efectiva por la aparición de ADN-DSBs. Las líneas celulares cuyos componentes de ADN-PK han mutado y no son funcionales se muestran como sensibles a la radiación (Smith y Jackson, 1999).
- 20 Debido a su dominio catalítico que se encuentra en la sub-unidad catalítica C-terminal (ADN-PKcs), que asciende a aproximadamente 500 aminoácidos, ADN-PK pertenece a la familia de las Phosphatidylinositol-3-kinase-related kinases (PIKK) [cinasas relacionadas con fosfatidilinositol-cinasa], donde ADN-PK no representa cinasa de lípido (Hartley et al. (1995) *Cell* 82: 849; Smith & Jackson (1999) *Genes and Dev* 13: 916; Lempiäinen & Halazonetis (2009) *EMBO J.* 28: 3067).
- 25 Izzard et al. (1999) *Cancer Res.* 59: 2581 ha descrito que el inhibidor de pi3-cinasa LY294002 inhibe la función de ADN-PK en experimentos in-vitro. El valor de IC₅₀ (concentración a la cual se inhibe 50% de la actividad de la enzima) se encuentra en 1,25 μM (5,0 mM ATP) relativamente poco efectiva. Aunque la evidencia de que el inhibidor LY294002 permite que las células de mamíferos se vuelvan más sensibles a la radiación, es decir que se incremente la citotoxicidad de la radiación ionizante, implica teóricamente una aplicación en la radioterapia de, por ejemplo, tumores cancerosos sólidos, se ha podido demostrar solamente un incremento débil en la sensibilidad a la irradiación ionizante para LY294002 en términos celulares (Rosenzweig et al. (1999) *Clin. Cancer Res.* 3: 1149). KuDOS Pharmaceuticals Ltd. han optimizado la estructura conductora LY294002 y presentado diversos inhibidores de ADN-PK. La introducción de un grupo dibenzotiofenilo condujo al inhibidor NU-7441, a un compuesto competitivo de ATP con un valor IC₅₀ de 20.0 nM (Hardcastle et al. (2005) *J. med. Chem.* 48: 7829). KU-0060648 combina propiedades inhibitorias con respecto a ADN-PK con un perfil de solubilidad mejorada en medio acuoso, pero las cinasas de la familia de isoenzima pi3K son inhibidas de manera igualmente potente por KU-0060648. Por consiguiente, la necesidad existente desde hace tiempo de un inhibidor de ADN-PK que sea potente y selectivo no ha sido satisfecha hasta ahora.
- 30 El objetivo fundamental de la invención es superar las desventajas indicadas en el estado de la técnica y desarrollar inhibidores efectivos de ADN-PK que sean selectivos con respecto a las cinasas relacionadas de la familia piKK y sean de bajo tamaño molecular, particularmente, permitan la aplicación efectiva en terapias de cáncer tales como radio- y quimio-sensibilizadores, con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica con una reducción simultánea de los efectos secundarios.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

El objetivo de la invención se logra de acuerdo con las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes contienen formas preferidas de realización. De acuerdo con la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (I).

5 De manera sorprendente se ha encontrado que los compuestos según la invención se proveen de propiedades inhibitorias para serina-treonina proteína cinasas. Los compuestos de la fórmula (I) se diseñan de modo que se efectúe una inhibición potente selectiva de ADN-PK. Por lo tanto, los compuestos según la invención abren posibilidades completamente nuevas con respecto a la acción anti-cancerígena de productos anticancerosos. Los compuestos de la fórmula (I) desempeñan aquí un papel terapéutico como radio- y quimio-sensibilizadores gracias a la inhibición específica de la reparación de fracturas de la hélice doble de ADN (non-homologous end-joining) en el tratamiento de cáncer.

10 A la fecha se conoce por la publicación WO 1992/07844 que los derivados de 2,4-diaminoquinazolina son amplificadores de productos quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer. Los derivados abordan la resistencia múltiple de células tumorales como una consecuencia de la sobreexpresión del gen *mdr1*, cuyo producto génico de una bomba de glicoproteína P de descarga mantiene baja la concentración intracelular del compuesto activo. No se divulgan datos fisicoquímicos ni farmacológicos, ni se conoce un medicamento comercializado. Otros derivados de quinazolina se divulgan como inhibidores de ADN-PK en la publicación WO 2011/113512.

15 La presente invención proporciona una nueva generación de inhibidores de ADN-PK que son capaces no solamente de inhibición específica lo cual aparece principalmente en caso de ensayos celulares. Además, también se distinguen por la ausencia de la inhibición frecuentemente observada, no deseada, de canales de iones cardíacos, principalmente de Kv1.1 hERG, cuyo bloqueo puede dar lugar a arritmias que amenacen la vida.

Los compuestos según la invención y sus sales poseen, por consiguiente, propiedades farmacológicas valiosas y, al mismo tiempo, buena compatibilidad.

25 En el contexto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) se definen de manera que por ellos también se entienden derivados, sales, solvatos, solvatos de sales, precursores de los compuestos, tautómeros y formas ópticamente activas (como, por ejemplo, estereoisómeros, diaestereoisómeros, enantiómeros, racematos) que pueden usarse en farmacia. Por solvatos de los compuestos se entienden productos de adición de moléculas de disolventes inertes a los compuestos, los cuales se forman gracias a su fuerza atractiva mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos. Por derivados que pueden usarse farmacéuticamente se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y los llamados precursores de los compuestos. Por precursores se entienden, por ejemplo, compuestos de la fórmula (I) modificados con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que se disocian rápidamente en el organismo para dar lugar a los compuestos efectivos según la invención. Éstos también incluyen derivados de polímero biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Cualquier compuesto que puede convertirse in vivo en un agente bioactivo, es decir en compuestos de la fórmula (I), es un precursor en el sentido de esta invención. Cualquier compuesto biológicamente activo que resulte de la metabolización in-vivo de un compuesto según la invención es un metabolito en el sentido de la presente invención. Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula (I) abarca todas estas formas.

30 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De modo particularmente preferido se trata de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

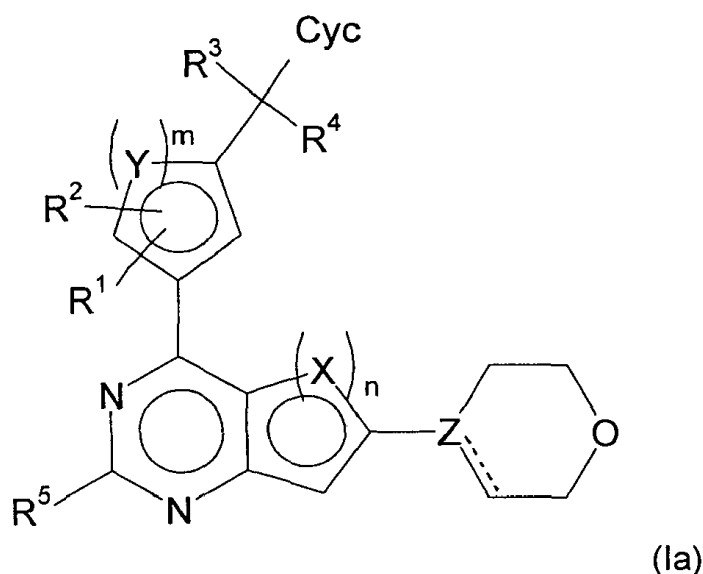
35 Previamente y más adelante, los residuos X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, LA, Cyc, Het¹, Het² y Hal, así como m y n, tienen los significados indicados para la fórmula (I) a menos que se indique expresamente de otra manera. En caso de aparición más de una vez de residuos individuales dentro de un compuesto o de un radical, los residuos adoptan, independientemente entre sí, los significados indicados a menos que se indique de manera expresa algo diferente. Las denominaciones usadas en la presente descripción para la definición de los compuestos se basan en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, principalmente, compuestos orgánicos. Las designaciones para explicar los compuestos antes mencionados de la invención siempre tienen los significados siguientes, siempre que la descripción o las reivindicaciones no indiquen algo diferente.

40 En el sentido de la invención "LA" designa un residuo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado el cual es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C. Ejemplos de LA son metil, etilo, propil, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo. Sin embargo, el residuo de hidrocarburo también puede estar sustituido de modo que 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y/o un átomo de H puede reemplazarse por CN o Het², y/o uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por O, NH, N(CH₃) o CO. Ejemplos de estos son metoxi, metilsulfanilo, etoxi, cianometoxi, 2-propionitrilo, oxetan-3-iloxi, N-metilaminocarbonilo, carboxamido, 2-metoxi-etoxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, o 2-hidroxi-etoxi.

"Het¹" designa en el sentido de la invención un heterociclo de hidrocarburo mono- o binuclear, alifático o aromático, con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C y 0, 1, 2 o 3 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido. Ejemplos de "Cyc" adecuados son fenilo, piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, o imidazo[1,2-b]piridazinilo.

5 En el sentido de la invención, "Het²" designa un homo- o heterociclo alifático de 3-5 miembros con 0, 1, 2 o 3 átomos de N, O o S. Ejemplos de Het² son oxetano, pirrolidina o ciclopropilo.

En una configuración preferida de la presente invención se proporcionan derivados de arilquinazolina de la fórmula (Ia)



en la cual

10 X, Y son, independientemente entre sí CH, S o N,

Z es C o N,

---- forma un enlace doble junto con el enlace sencillo si Z = C, está ausente si Z = N,

n es 1 o 2, en cuyo caso si n = 1, X = S, y si n = 2, ambos X = CH, o el X unido con el anillo de pirimidina es CH y el X no unido con el anillo pirimidina es N;

15 m es 1 o 2, en cuyo caso si m = 1, Y = S, y si m = 2, ambos Y = CH, o un Y es CH y el otro Y es N;

R¹, R², R³, R⁴ son, independientemente entre sí, H, Hal, CN, OH, CONH₂ o LA;

R⁵ es H, Hal, CN o C=CH;

Cyc es fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, por R⁶, o es Het¹;

20 Het¹ es un heterociclo mono- o binuclear, de 5-10 miembros, con 1-3 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces, independientemente entre sí, por R⁶;

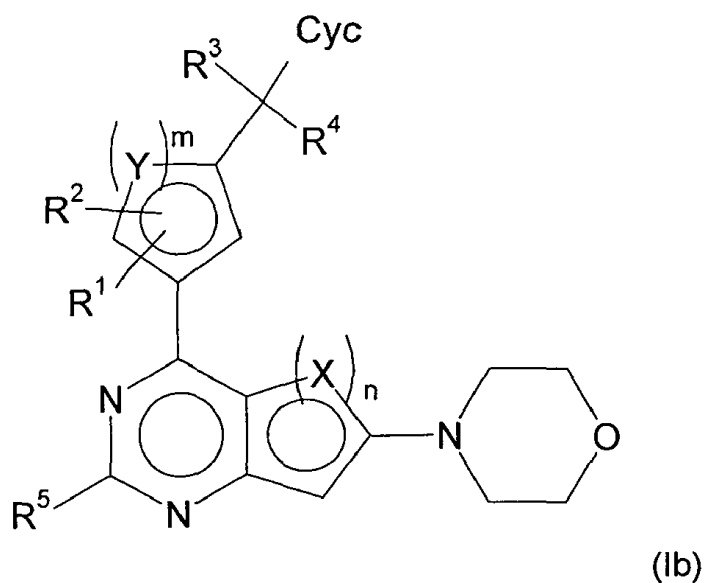
R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

25 LA es alquilo no ramificado o ramificado, con 1-5 átomos de C, el cual puede ser saturado o parcialmente insaturado, donde 1-3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, y/o un átomo de H pueden reemplazarse por CN o Het², y/o uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por O, NH, NH₂, N(CH₃) o CO;

Het² es un homo- o heterociclo alifático de 3-5 miembros, con 0, 1, 2 o 3 átomos de N, O y/o S el cual no es sustituido;

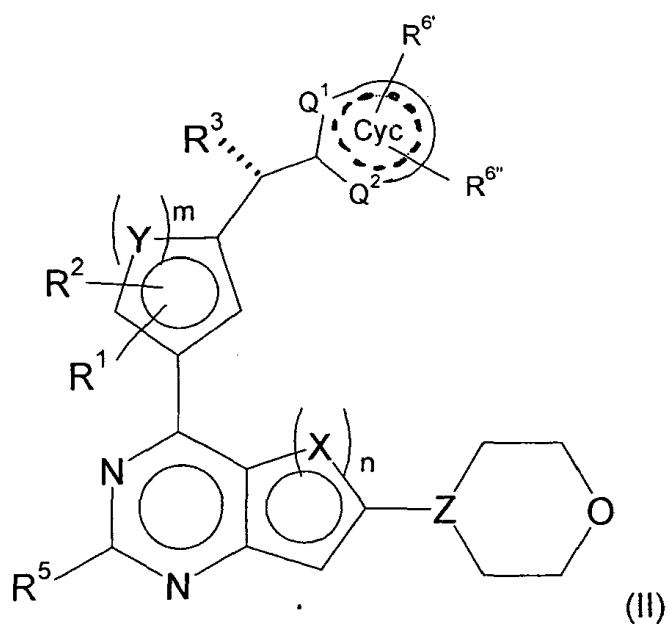
Hal es F, Cl, Br o I;

Derivados de arilquinazolina más preferidos corresponden a la fórmula (Ib)



en la cual todos los sustituyentes tienen el significado indicado para las fórmulas (I) o (Ia), y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 En otra configuración preferida de la presente invención se proporcionan derivados de arilquinazolina de la fórmula (II)



en la cual

R^3 es Hal, CN, OH, CONH₂, CONH(LA) o LA;

R^6 , $R^{6''}$ son, independientemente entre sí, H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

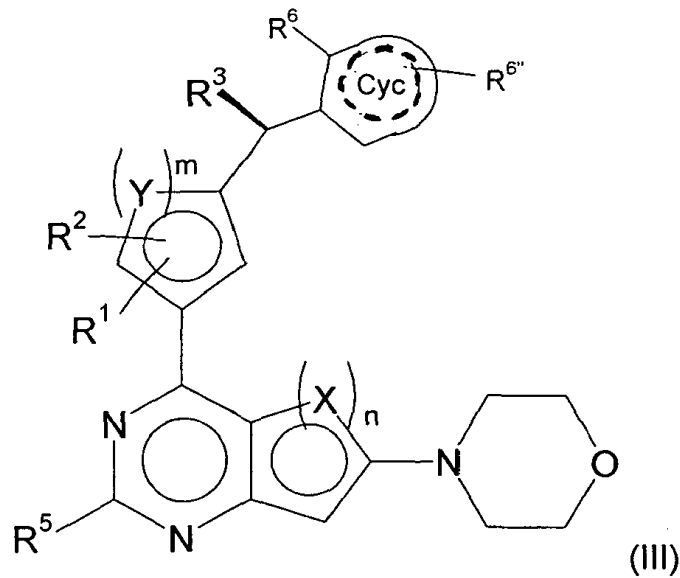
10 Q^1 , Q^2 son, independientemente entre sí, CH, N o NH y, en cualquier caso, no son sustituidos;

---- significa la presencia o ausencia de enlaces dobles en Cyc;

y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15 Se ha encontrado precisamente que la actividad de los compuestos según la invención es entonces particularmente alta si R^3 se configura tal como se representa en la fórmula (II) y Q no tiene ningún sustituyente.

En otra configuración preferida de la presente invención, se proporcionan derivados de arilquinazolina de la fórmula (III)



en la cual

5 R^3 es Hal, CN, OH, CONH₂, CONH(LA) o LA;

R^6 es Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

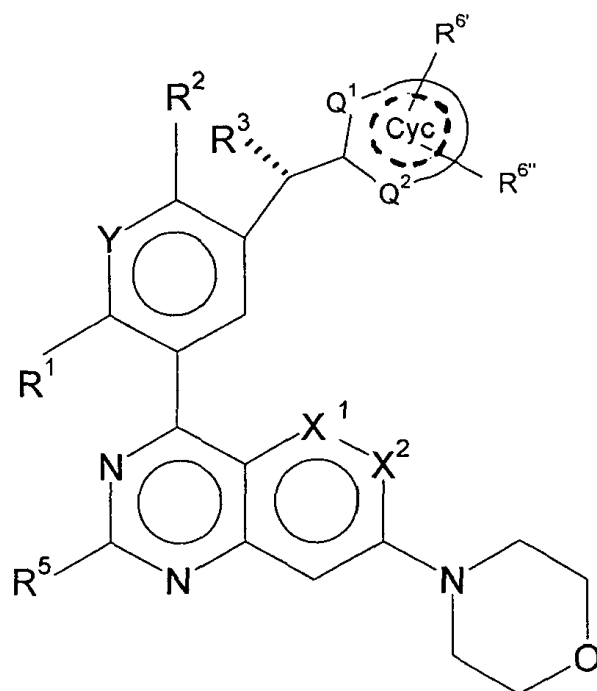
$R^{6''}$ es H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

10 y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Se ha encontrado precisamente que la actividad de los compuestos según la invención es entonces particularmente alta si R^3 se configura tal como se representa en la fórmula (III) y Cyc está sustituido en posición orto por R^6 .

Muy particularmente se prefieren las fórmulas parciales (IIa), (IIb), (IIIa) y (IIIb) de las fórmulas (II) y (III):



(IIa),

en la cual

R², R³ son, independientemente entre sí, Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

R⁶, R^{6''} son, independientemente entre sí, H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

5 Q¹, Q² son, independientemente entre sí, CH, N o NH y en cualquier caso no están sustituidos;

X¹ es CH, CF o N;

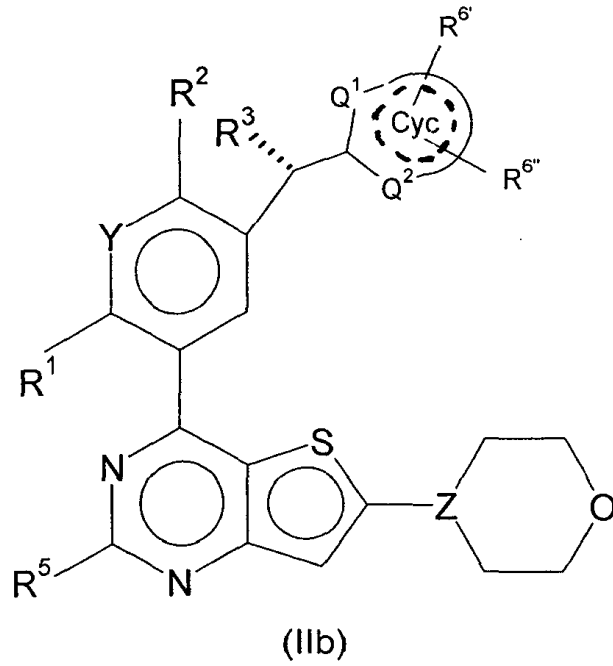
X² es CH o N,

en cuyo caso X¹, X² no son simultáneamente N;

Y es CH o N;

10 ---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones;



en la cual

R², R³ son, independientemente entre sí, Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

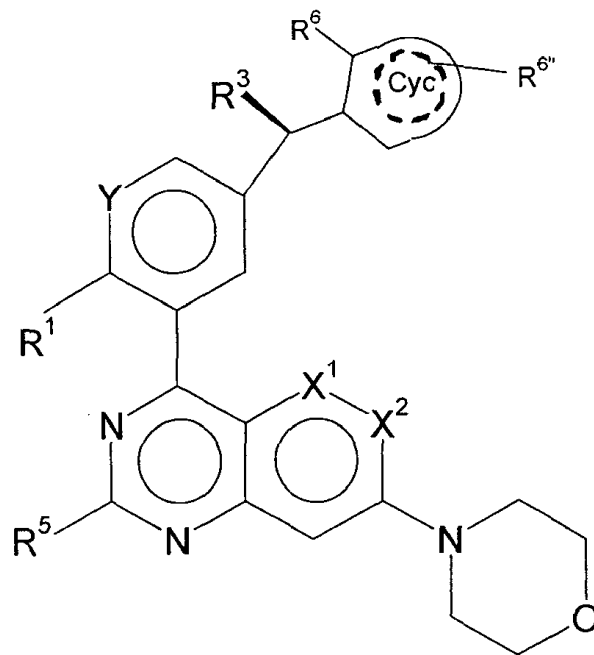
5 R⁶, R^{6''} son, independientemente entre sí, H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

Q¹, Q² son, independientemente entre sí, CH, N o NH y en cualquier caso no están sustituidos;

Y es CH o N,

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

10 y todos los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones;



(IIIa),

en la cual

R³ es Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

R^{6''} es H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

5 X¹ es CH, CF o N;

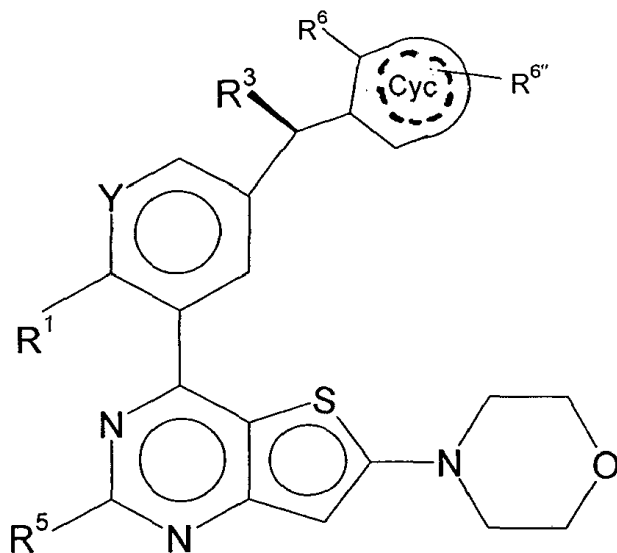
X² es CH o N,

en cuyo caso X¹, X² no son simultáneamente N;

Y es CH o N;

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

10 y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones;



(IIIb)

en la cual

R³ es Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

15 R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

R^{6''} es H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

Y es CH o N,

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

20 y todos los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Otros subgrupos preferidos de compuestos de la fórmula (IIa) pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales (IIa-A) a (IIa-O) que corresponden a la fórmula (IIa), pero en la cual, no obstante,

en la fórmula parcial (IIa-A)

X¹ es CH,

25 R¹ es F o Cl,

R² es F o Cl,

- en la fórmula parcial (IIa-B)
R¹ es F,
R² es F o Cl,
- en la fórmula parcial (IIa-C)
5 X¹, X² son CH,
en la fórmula parcial (IIa-D)
X¹ es CH,
R⁵ es H,
- en la fórmula parcial (IIa-E)
10 R³ es H, OH,
en la fórmula parcial (IIa-F)
X¹ es CH,
R³ es OH,
- en la fórmula parcial (IIa-G)
15 X¹ es CH,
Y es CH,
- en la fórmula parcial (IIa-H)
X¹ es CH,
Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo,
- 20 en la fórmula parcial (IIa-J)
Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo o imidazo[4,5-c]piridinilo, que pueden ser respectivamente no sustituidos, o pueden sustituirse una o varias veces con metoxi, metilo, oxo, Cl o CHF₂O,
- en la fórmula parcial (IIa-K)
25 R¹ es F o Cl,
R² es F o Cl,
R³ es OH,
R⁵ es H,
X¹, X² son CH,
- 30 en la fórmula parcial (IIa-L)
R¹ es F,
R² es F o Cl,
R³ es H o OH,
R⁵ es H,
- 35 en la fórmula parcial (IIa-M)
R¹ es F o Cl,
R² es F o Cl,

R³ es OH,

R⁵ es H,

X¹, X² son CH,

Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo,

5 en la fórmula parcial (IIa-N)

R¹ es F,

R² es F o Cl,

R³ es H o OH,

R⁵ es H,

10 Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo o imidazo[4,5-c]piridinilo, que pueden ser respectivamente no sustituidos, o pueden ser sustituidos una o dos veces con metoxi, metilo, oxo, Cl o CHF₂O,

en la fórmula parcial (IIa-O)

R¹ es F,

15 R² es F o Cl,

R³ es H o OH,

R⁵ es H,

20 Cyc es 5-metoxi-piridazin-3-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 3-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 3-difluorometoxi-piridin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-one-6-ilo, 1H-piridazin-6-on-3-ilo, furo[2,3-d]piridazin-7-ilo, tieno[2,3-d]piridazin-7-ilo, 3,5-dimetil-pirazin-2-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilo, y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Subgrupos más preferidos de los compuestos de la fórmula (IIa) pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales (IIIa-B) a (IIIa-O) que corresponden a la fórmula (IIa), aunque donde

25 en la fórmula parcial (IIIa-B)

R¹ es F,

en la fórmula parcial (IIIa-C)

X¹, X² son CH,

en la fórmula parcial (IIIa-D)

30 X¹ es CH,

R⁵ es H,

en la fórmula parcial IIIa- (E)

R³ es H, OH,

en la fórmula parcial (IIIa-F)

35 X¹ es CH,

R³ es OH,

en la fórmula parcial (IIIa-G)

X¹ es CH,

Y es CH,

40 en la fórmula parcial (IIIa-H)

X¹ es CH,

Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, en la fórmula parcial (IIIa-J)

5 Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinil o imidazo[4,5-c]piridinilo, los cuales pueden ser respectivamente no sustituidos, o sustituidos una o dos veces con metoxi, metilo, oxo, Cl o CHF₂O,

en la fórmula parcial (IIIa-K)

R¹ es F o Cl,

R³ es OH,

10 R⁵ es H,

X¹, X² es CH,

en la fórmula parcial (IIIa-L)

R¹ es F,

R³ es H o OH,

15 R⁵ es H,

en la fórmula parcial (IIIa-M)

R¹ es F o Cl,

R³ es OH,

R⁵ es H,

20 X¹, X² son CH,

Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinilo o imidazo[1,2-b]piridazinilo, en la fórmula parcial (IIIa-N)

R¹ es F,

R³ es H o OH,

25 R⁵ es H,

Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo o imidazo[4,5-c]piridinilo, que pueden ser respectivamente no sustituidos, o pueden ser sustituidos una o dos veces con metoxi, metilo, oxo, Cl o CHF₂O,

en la fórmula parcial (IIIa-O)

30 R¹ es F,

R³ es H o OH,

R⁵ es H,

35 Cyc es 5-metoxi-piridazin-3-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 3-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 3-difluorometoxi-piridin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-one-6-ilo, 1H-piridazin-6-one-3-ilo, furo[2,3-d]piridazin-7-ilo, tieno[2,3-d]piridazin-7-ilo, 3,5-dimetil-pirazin-2-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilo,

y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

40 Subgrupos más preferidos de los compuestos de la fórmula (IIb) pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales (IIb-Q) a (IIb-U) que corresponden a la fórmula (IIb), donde, no obstante:

en la fórmula parcial (IIb-Q)

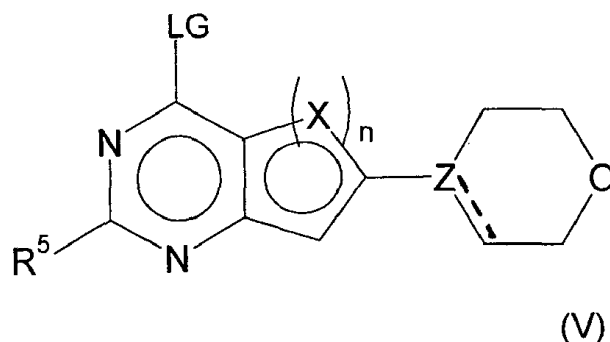
- R¹ es F o Cl,
 R² es F o Cl,
 R³ es OH,
 R⁵ es H,
- 5 Y es CH,
 en la fórmula parcial (IIb-R)
 R¹ es F,
 R² es F o Cl,
 R³ es OH,
- 10 R⁵ es H,
 Y es CH,
 en la fórmula parcial (IIb-S)
 Cyc es piridina, pirazina o piridazina,
 en la fórmula parcial (IIb-T)
- 15 R¹ es F o Cl,
 R² es F o Cl,
 R³ es OH,
 R⁵ es H,
 Cyc es piridina, pirazina o piridazina,
- 20 en la fórmula parcial (IIb-U)
 R¹ es F,
 R² es F o Cl,
 R³ es OH,
 R⁵ es H,
- 25 Cyc es piridina, pirazina, piridazina o 3-metil-pirazin-2-ilo,
 y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
 Subgrupos más preferidos de los compuestos de la fórmula (IIIb) pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales (IIIb-Q) a (IIIb-U) que corresponden a la fórmula (IIIb), aunque donde
- 30 en la fórmula parcial (IIIb-Q)
 R¹ es F o Cl,
 R³ es OH,
 R⁵ es H,
 Y es CH,
- 35 en la fórmula parcial (IIIb-R)
 R¹ es F,
 R³ es OH,

- R⁵ es H,
 Y es CH,
 en la fórmula parcial (IIIb-S)
 Cyc es piridina, pirazina o piridazina,
- 5 en la fórmula parcial (IIIb-T)
 R¹ es F o Cl,
 R³ es OH,
 R⁵ es H,
 Cyc es piridina, pirazina o piridazina,
- 10 en la fórmula parcial (IIIb-U)
 R¹ es F,
 R³ es OH,
 R⁵ es H,
 Cyc es piridina, pirazina, piridazina o 3-metil-pirazin-2-ilo,
- 15 y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- Muy particularmente se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I) y sus fórmulas parciales, y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, que se recopilan en las tablas 1-8.
- 20 Los compuestos de la fórmula (I) y y también las sustancias de partida para su preparación se preparan según procedimientos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras básicas como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Procedimientos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y/o que son conocidas por el experto en la materia, así como en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también pueden emplearse variantes
- 25 conocidas per se, que no se mencionan más detalladamente aquí. El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre -70 °C y 150 °C, normalmente entre -50 °C y 100 °C, de manera particularmente preferida entre -10 °C y 70 °C.
- La reacción se efectúa en un disolvente inerte, por lo regular, en presencia de un medio enlazante ácido, de preferencia una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina, quinolina, piperidina o dietanolamina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino-térreos, de preferencia de potasio, sodio, calcio o cesio. Como bases son adecuados los óxidos de metal como, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxidos de metal alcalino (entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio) y alcoholatos de metal alcalino (por
- 30 ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio).
- 35 Como disolventes inertes son adecuados, entre otros, hidrocarburos como ciclohexano, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-ter-butílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos como éter monoetílico o monoetílico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético, nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenzono; ésteres como éster etílico de ácido acético o mezclas de los disolventes nombrados. Particularmente se prefieren DMF, metanol, diclorometano, THF, ácido acético y acetonitrilo.
- 40 El procedimiento y el tratamiento subsiguiente de la mezcla de reacción pueden realizarse fundamentalmente como una reacción en lotes o en un procedimiento de reacción continua. El procedimiento de reacción continua comprende, por ejemplo, la reacción en un reactor continuo de tanques agitados, una cascada de tanques agitados, un reactor de bucle o de flujo cruzado, un tubo de flujo o en un microreactor. Las mezclas de reacción son tratadas opcionalmente, según la necesidad, por filtración a través de fases sólidas, cromatografía, separación entre fases
- 45 inmiscibles (un ejemplo, extracción), adsorción sobre soportes sólidos, remoción de solventes y/o mezclas
- 50

azeotrópicas mediante destilación, destilación selectiva, sublimación, cristalización, co-cristalización o mediante nanofiltración sobre membranas.

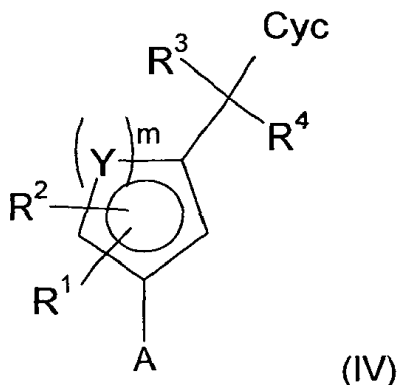
- 5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas (V) y (IV). Por lo tanto, también es objeto de la presente invención un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I), las fórmulas parciales de la misma y/o sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, con las siguientes etapas:

(a) Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V)



en la cual LG es un grupo de partida tal como Hal, con un compuesto de la fórmula (IV)

10



en la cual A es ácido borónico o un éster de ácido borónico, por lo cual se obtienen los compuestos de la fórmula (I), y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido de los compuestos de la fórmula (I) en una de sus sales.

- 15 Por lo regular, los compuestos iniciales son conocidos. Si son nuevos, pueden prepararse mediante procedimientos conocidos per se. Los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV) y (V) pueden prepararse según procedimientos conocidos. Si se desea, los materiales iniciales pueden formarse in situ de modo que no se aislen de la mezcla de reacción, sino que, en lugar de eso, se conviertan inmediatamente en los compuestos según la invención. Igualmente es posible llevar a cabo la reacción por etapas.
- 20 Los compuestos nombrados según la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden derivarse de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, mediante procedimientos conocidos en la técnica. Formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula (I), así como sus fórmulas parciales, se preparan de manera convencional en su mayor parte. Si los
- 25 compuestos contienen un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la sal correspondiente de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio), alcoholatos de metal alcalino (por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio) y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Una base de la fórmula (I) y de sus fórmulas parciales puede convertirse en la sal
- 30 de adición de ácido correspondiente usando un ácido, por ejemplo, mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, etanol, con evaporación subsiguiente. Ácidos adecuados para esta reacción son particularmente aquellos que dan lugar a sales fisiológicamente inocuas tales como, por ejemplo, haluros de hidrógeno (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de

5 hidrógeno), otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos (por ejemplo, sulfato, nitrato o fosfato y similares), sulfonatos de alquilo y monoarilo (por ejemplo, sulfonato de metano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno) así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Sales con ácidos fisiológicamente inocuos, por ejemplo, picratos, pueden usarse para el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la fórmula (I).

10 Con respecto a lo dicho antes se ve que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" debe entenderse en el presente contexto una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula (I) en la forma de una de sus sales, principalmente si esta forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas a la sustancia activa en comparación con la forma libre de la sustancia activa. La forma salina farmacéuticamente inocua de la sustancia activa también puede conferir a esta sustancia activa por primera vez una propiedad farmacocinética deseada e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

15 Los compuestos según la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden aparecer en diversas formas enantioméricas. Por lo tanto, pueden estar presentes en forma racémica o en forma ópticamente activa. Puesto que puede diferir la eficacia farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I), puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso intermedio, pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la materia o se emplean como tales en la síntesis.

20 En general se sabe que los átomos pueden tener masas atómicas o números atómicos que pueden diferir de las masas atómicas o números atómicos que existen en la naturaleza habitualmente. Ejemplos de isótopos que se encuentran disponibles comercialmente y que pueden incorporarse a un compuesto según la invención por medio de procedimientos conocidos son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . La incorporación de isótopos más pesados, principalmente deuterio (^2H), a un compuesto según la invención tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica más alta de este compuesto etiquetado con isótopo. La estabilidad metabólica más alta da lugar directamente a una vida media in vivo elevada, la cual hace posible una dosificación más baja.

25 Por lo tanto, las definiciones de los átomos H, C, N, etcétera, tal como se utilizan en los compuestos según la invención, también se refieren a los isótopos más pesados de estos átomos. De acuerdo con la invención, particularmente se prefiere el uso de D (deuterio, ^2H) en lugar de hidrógeno (^1H).

30 Se ha encontrado que los compuestos según la invención causan una inhibición específica de serina-treonina proteína cinasas. Otro objeto de la invención se refiere por lo tanto al uso de compuestos de la fórmula (I) o fórmulas parciales de la misma y/o de sus sales, tautómeros y/o estereoisómeros fisiológicamente inocuos, sus mezclas en todas las proporciones, para la inhibición de serina-treonina proteína cinasas, preferentemente PIKK, de modo particularmente preferido DNA-PK. Principalmente se prefiere la inhibición de las antes mencionadas serina-treonina proteína cinasas ex vivo o in vitro. El término "inhibición" se refiere a cualquier reducción en la actividad que se basa en la acción de los compuestos específicos según la invención en la que los últimos son capaces de interactuar con la molécula Diana de manera que se haga posible un reconocimiento, enlazamiento y bloqueo. Los compuestos se distinguen por una alta afinidad a al menos una serina-treonina proteína cinasa, por lo cual se asegura un enlazamiento confiable y un bloqueo preferiblemente completo de la actividad de cinasa. Los compuestos son mono-específicos de manera particularmente preferida para garantizar un reconocimiento exclusivo e inmediato de la cinasa seleccionada. El término "reconocimiento" se refiere aquí a cualquier tipo de interacción entre el compuesto y las nombradas moléculas diana, principalmente enlaces covalentes o no covalentes como, por ejemplo, un enlace covalente, interacciones hidrófugas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, atracción iónica, puentes de hidrógeno, interacciones de ligando-receptor, emparejamiento de bases de nucleótidos o interacciones entre epítopo y sitio de enlazamiento de anticuerpo.

35 Los compuestos según la invención muestran una actividad biológica ventajosa que puede demostrarse en los ensayos descritos aquí como, por ejemplo, ensayos a base de enzimas. La medición de la actividad de cinasa es una técnica que es bien conocida por el experto en la materia. Los sistemas de ensayos genéricos para la determinación de la actividad de cinasa con sustratos, por ejemplo, histona (Alessi et al. (1996) FEBS Lett. 399(3): 333) o la proteína básica de mielina se describen en la bibliografía (Campos-González & Glenney (1992) JBC 267: 14535). Para la identificación de inhibidores de cinasa se encuentran disponibles diversos sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad por centelleo (Scintillation Proximity Assay) (Sorg et al. (2002) J Biomolecular Screening 7: 11) y el ensayo de placa instantánea (Flash-Plate Assay) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o un péptido como sustrato con ATP. En presencia de un compuesto inhibidor es detectable una señal radioactiva reducida o no es detectable ninguna. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia resuelta en el tiempo (HTR-FRET o Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills et al. (2002) J Biomolecular Screening 191). Otros procedimientos ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AB). El fosfo-AB enlaza solamente el sustrato fosforilado. Este enlazamiento puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa.

El uso antes mencionado de los compuestos puede suceder en modelos in vitro o in vivo. La susceptibilidad de una célula particular frente al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse por medio de ensayos in vitro. Normalmente se incuba un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un tiempo que alcanza para habilitar a los agentes activos a inducir muerte celular o para inhibir proliferación celular, vitalidad celular o migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y hasta 9 días. Para los ensayos in vitro pueden usarse células cultivadas a partir de una muestra de biopsia. La cantidad de células que permanecen después del tratamiento se determina luego. El uso in vitro se efectúa principalmente en muestras de especies mamífera as que sufren de cáncer, tumores o metástasis. El anfitrión o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo, una especie de primate, en particular humanos, aunque también roedores (incluidos ratones, ratas y hámsteres), conejos, caballos, reses, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales y proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

Los ensayos de varios compuestos específicos hacen posible la selección de la sustancia activa que parece más adecuada para el tratamiento del paciente. La dosis in vivo del compuesto seleccionado sea adecuada ventajosamente a la susceptibilidad de la cinasa y/o severidad de la enfermedad del paciente tomando en cuenta los datos in vitro como resultado de los cuales se incrementa notablemente la eficacia terapéutica. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es suficiente de manera típica para reducir la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. La siguiente enseñanza de la invención y las formas de realización de la misma que se refieren al uso de los compuestos de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis, terapia y/o seguimiento es válida y puede aplicarse sin restricciones al uso de los compuestos para la inhibición de la actividad de cinasa, si esto parece ser práctico.

El tratamiento continúa generalmente hasta que ha ocurrido una reducción considerable, por ejemplo, de al menos cerca del 50% de reducción de la carga celular y puede continuar hasta que esencialmente ya no se detectan más células no deseadas en el cuerpo. En ensayos de este tipo, los compuestos según la invención exhiben y causan un efecto inhibitor que usualmente se documenta mediante valores de IC₅₀ en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micro molecular y más preferiblemente en el intervalo nanomolar a picomolar. La cinasa desinhibida principalmente en 50% si la concentración de los compuestos es menor que 1 μM, preferiblemente igual a o menos de 0,5 μM, de modo particularmente preferido menos de 0,1 μM. esta concentración se denomina valor IC₅₀.

También es objeto de la invención un medicamento que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o fórmulas parciales de la misma y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Un objeto más de la invención es una composición farmacéutica que comprende en calidad de sustancia activa una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) o fórmulas parciales de la misma y/o de sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, conjuntamente con adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

Un "fármaco", "medicamento", así como una "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" es aquí cualquier producto que puede emplearse en la profilaxis, terapia, seguimiento o post-tratamiento de pacientes que, al menos temporalmente, exhiben una modificación patogénica de la condición general o la condición de partes individuales del organismo del paciente, preferiblemente como una consecuencia de cáncer, tumores o metástasis.

Para incrementar la acción protectora o terapéutica de los compuestos según la invención pueden adicionarse adyuvantes farmacéuticamente compatibles. En el sentido de la invención cada sustancia que hace posible, amplifica o modifica un efecto con los compuestos según la invención es un "adyuvante". Adyuvantes conocidos son, por ejemplo, compuestos de aluminio como, por ejemplo, hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas tales como, por ejemplo, QS 21, dipéptido de muramilo o tripéptido de muramilo, proteínas como, por ejemplo, gamma-interferón o TNF, MF 59, fosfato-dibilcolina, escualeno o polioles. La aplicación conjunta de albúmina de huevo en adyuvante de Freund completo también puede causar inmunidad incrementada mediada por células y, por lo tanto, apoyar el efecto de anticuerpos formados neutralizantes. Además, el ADN que tiene una propiedad inmunoestimulante, o que codifica una proteína con un efecto adyuvante, tal como, por ejemplo, una citosina, puede aplicarse en paralelo o en un constructo.

La introducción del producto farmacéutico en una célula o en un organismo puede suceder según la invención de cualquier manera que haga posible que las cinasas entran en contacto con los compuestos presentes en la composición, como consecuencia de lo cual se induce una respuesta. La composición farmacéutica de la presente invención puede aplicarse por vía oral, transdérmica, transmucosal, transuretral, vaginal, rectal, pulmonar, enteral y/o parenteral. El tipo de administración seleccionado depende de la indicación, la dosis que va a administrarse, los parámetros específicos para el individuo, etc. Los diversos tipos de administración facilitan principalmente una terapia específica para el sitio la cual minimiza los efectos colaterales y reduce la dosis de sustancia activa. Inyecciones preferidas de manera muy particular son inyección intradérmica, cutánea, intramuscular o intravenosa. La aplicación puede suceder, por ejemplo, con ayuda de las llamadas pistolas de vacunación o por medio de jeringas. También es posible preparar la sustancia como un aerosol que se inhala por el organismo, preferiblemente un paciente humano.

Las formas de administración de la composición farmacéutica se preparan de manera correspondiente al tipo deseado de administración en una dosificación adecuada y de una manera conocida por se usando los vehículos y/o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y los adyuvantes usualmente empleados. Por lo tanto, los excipientes farmacéuticamente aceptables, conocidos por el experto en la materia, pueden formar básicamente parte de la composición farmacéutica según la invención, en cuyo caso la cantidad de material de excipiente que se combina con el compuesto activo para preparar una dosis sencilla varía dependiendo del individuo que va a tratarse y del tipo de administración. Estos aditivos farmacéuticamente compatibles comprenden sales, reguladores de pH, materiales de relleno, estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes, disolventes, aglutinantes, lubricantes, revestimientos de comprimidos, saborizantes, colorantes, conservantes, ajustadores y similares. Ejemplos de tales excipientes son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicol, polietilenglicol, colorante, triacetato de glicerina, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carbohidratos como, por ejemplo, lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

La formulación farmacéutica puede presentarse como un comprimido, un comprimido de película, grageas, pastilla, cápsula, píldora, polvo, granulado, jarabe, zumo, gotas, solución, dispersión, suspensión, supositorio, emulsión, extrudido, implante, cremas, geles, ungüentos, pasta, loción, suero, aceite, spray, aerosol, adhesivo, apósito o vendaje. Como forma de administración oral se preparan preferentemente comprimidos, comprimidos de película, grageas, pastillas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, jarabes, zumos, gotas, soluciones, dispersiones o suspensiones, incluso como forma de depósito. Además, deben considerarse formas medicamentosas parenterales tales como, por ejemplo, supositorios, suspensiones, emulsiones, implantes o soluciones; preferiblemente soluciones aceitosas o acuosas. Para aplicación tópica, la sustancia activa del medicamento se formula de una manera usual con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina y opcionalmente otros adyuvantes como, por ejemplo, humectantes, para dar lugar a formulaciones sólidas que pueden aplicarse sobre la piel tales como, por ejemplo, cremas, geles, ungüentos, pastas, polvos o emulsiones o para dar lugar a formulaciones líquidas que pueden aplicarse sobre la piel tales como, por ejemplo, soluciones, suspensiones, lociones, sueros, aceites, espráis o aerosoles. El producto farmacéutico se presenta preferentemente en forma de una solución para inyección. Para la preparación de la solución para inyección pueden usarse medios acuosos tales como, por ejemplo, agua destilada o soluciones salinas fisiológicas, donde estas últimas incluyen sales de adición ácidas y básicas. El producto farmacéutico también puede presentarse en forma de una composición sólida, por ejemplo, en estado liofilizado, y puede prepararse luego, antes de uso, mediante adición de un agente disolvente tal como, por ejemplo, agua destilada. El experto en la materia está familiarizado con los principios básicos de la preparación de liofilizados.

La concentración del compuesto activo en la formulación puede ser de 0,1 a 100 por ciento en peso. Es decisivo que la composición farmacéutica comprenda como sustancia activa una cantidad efectiva del compuesto junto con los adyuvantes farmacéuticamente compatibles. Los términos "cantidad efectiva" o "dosis efectiva" se usan de manera intercambiable aquí y designan una cantidad de la sustancia activa farmacéutica que tiene un efecto relevante desde el punto de vista profiláctico o terapéutico sobre una enfermedad o una modificación patológica en células, tejidos, órganos o en un mamífero. Un "efecto profiláctico" impide que arranque una enfermedad o incluso la infección con un patógeno después de la penetración de representantes individuales de modo que se reduzca mucho su propagación subsiguiente o que incluso se desactive completamente. Un "efecto profiláctico" también comprende el incremento de la función fisiológica normal. Una profilaxis es principalmente aconsejable si un individuo presenta predisposición para el inicio de las enfermedades antes mencionadas tales como, por ejemplo, una historia familiar, un defecto genético o una enfermedad sobrevivida recientemente. Un "efecto terapéuticamente relevante" libera parcial o completamente de uno, varios o todos los síntomas de la enfermedad o conduce al retroceso parcial o total de uno, varios o todos los parámetros fisiológicos o bioquímicos que se encuentran en conexión con la enfermedad o la modificación patológica o son causantes de las mismas, hacia el estado normal. El control de progreso también se entiende como un tipo de tratamiento terapéutico si los compuestos se administran en determinados intervalos, por ejemplo, para eliminar completamente los síntomas de una enfermedad. La dosis respectiva, o bien el intervalo de dosis, para administrar los compuestos según la invención es suficientemente grande para lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado de inducir una respuesta biológica o médica. En general, la dosis variará con la edad, la constitución y el género del paciente y la severidad de la enfermedad se tomará en cuenta. Se entiende que la dosis específica, la frecuencia y la duración de la administración dependen además de una gran cantidad de factores como, por ejemplo, la capacidad de controlar el objetivo y el enlazamiento de los compuestos, los hábitos de alimentación del individuo que va a tratarse, el tipo de administración, la velocidad de excreción y combinación con otros medicamentos. La dosis individual puede ajustarse tanto con respecto a la enfermedad primaria, como también con respecto a la existencia de complicaciones cualesquiera. La dosis exacta puede establecerse por parte de un experto en la materia usando medios y procedimientos conocidos. Esta enseñanza de la invención es válida y puede aplicarse sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (I), en tanto parezca práctico.

En una forma de realización de la invención, los compuestos se administran en una dosis de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosificación, preferiblemente entre 1 a 700 mg, de modo particularmente preferido de 5 a 200 mg. La dosificación diaria se encuentra principalmente entre 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal.

Para apoyar el efecto médico, en una configuración de la invención, la composición farmacéutica también puede comprender una o varias otras sustancias activas, en cuyo caso es concebible una administración simultánea o

sucesiva. El efecto terapéutico de la composición farmacéutica según la invención puede consistir, por ejemplo, en que determinados agentes anticancerosos tienen una mejor acción de gracias a la inhibición de ADN-PK como un efecto colateral deseado o que la cantidad de efectos secundarios de estos medicamentos se reduce gracias a la reducción de la dosis.

- 5 En una forma preferida de realización de la invención, la composición farmacéutica según la invención se combina con un agente anticanceroso. Tal como se usa aquí, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer, tumores o metástasis con el propósito de tratar el cáncer. Agentes anticancerosos que se prefieren de acuerdo con la invención son aquellos que dañan el ADN de las células tumorales y, por lo tanto, intervienen en la replicación de ADN, la transcripción de ADN o la expresión génica. Para esto se consideran principalmente:
- 10
- Agentes de alquilación tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfantossilato, lomustina, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carboquon, apaziquon, fotemustine, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina;
- 15
- Compuestos de platino como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidratos de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;
 - Inhibidores de topoisomerasa, como etopósido, irinotecán, razoxane, sobuzoxane,
 - Agentes modificadores de ADN como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina;
- 20
- Antibióticos anticancerosos como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunorubicina, plicamicina, aclarrubicina, peplomycin, pirarubicina;
 - Alfa-emisores como Alfaradin (dicloruro de ^{223}Ra , Xofigio), ^{211}At , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{227}Th ; particularmente se prefieren bleomicina y Alfaradin.
- 25 La invención también puede practicarse en forma de kit el cual contiene los compuestos según la invención. El kit se compone de embalajes separados de (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y (b) una cantidad efectiva de un producto anticanceroso. El kit contiene recipientes adecuados como, por ejemplo, paquetes o cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit puede contener, un ejemplo, ampollas separadas en
- 30 las cuales se encuentra presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y/o de sus sales farmacéuticamente utilizables, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un agente anticanceroso, en forma disuelta o en forma liofilizada. El kit de la invención también puede incluir un artículo que contiene instrucciones escritas o que indica al usuario sobre las instrucciones escritas que explican el manejo de los compuestos de la invención.
- 35 De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus fórmulas parciales y/o sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se usan para la profilaxis, terapia y/o control de avance de enfermedades que son causadas y/o propagadas por la actividad de serina-treonina proteína cinasas. Por eso, también es objeto de la presente invención el uso de compuestos de la fórmula (I) o sus fórmulas parciales y/o de sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros,
- 40 incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para la profilaxis, terapia y/o control de avance de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad de serina-treonina proteína cinasas. Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus fórmulas parciales y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones son adecuados para el uso en la profilaxis, terapia y/o control de avance de enfermedades que son causadas,
- 45 mediadas y/o propagadas por la actividad de serina-treonina proteína cinasas. Para identificar una ruta de señalización correspondiente y para detectar interacciones entre diversas rutas de señalización han sido desarrollados modelos adecuados o sistemas modelo, por ejemplo, modelos de cultivo celular (Khwaja et al. (1997) EMBO 16: 2783) y modelos de animales transgénicos (White et al. (2001) Oncogene 20: 7064). Para determinar ciertas etapas en la cascada de transferencia de señal pueden usarse compuestos de interacción para modular la señal (Stephens et al. (2000) Biochemical J 351: 95). Además, los compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar las rutas de transferencia de señal que dependen de cinasa en animales y/o
- 50 modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas nombradas en esta solicitud. Tal como se ha discutido aquí, estas rutas de señalización son relevantes para diferentes enfermedades. Por consiguiente, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis, terapia y/o control de avance de enfermedades que dependen de rutas de señalización con participación de serina-treonina proteína cinasas.
- 55

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus fórmulas parciales y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, son adecuados para usar en la profilaxis, terapia y/o control de avance de cáncer, tumores y/o metástasis.

- 5 El tumor se selecciona principalmente del grupo de enfermedades malignas de vejiga, estómago, riñones, cabeza, cuello, esófago, cérvix, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático, laringe, pulmones, piel, sangre, huesos y sistema inmune y/o el cáncer se selecciona del grupo de leucemia monocítica, carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma colorrectal, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin y linfoma de no Hodgkin.
- 10 Otra configuración de la presente invención se refiere a los compuestos según la invención en combinación con radioterapia y/o con al menos otra sustancia activa, de preferencia en combinación con radioterapia y/o un producto anticanceroso. Los procedimientos técnicos de irradiación que se usan en clínica comprenden preferentemente irradiación con fotones (radiación electromagnética clásica de rayos X/rayos gamma), irradiación con protones, irradiación con iones pesados (carbón ionizado), así como irradiación con neutrones, sin restringirse a estos.
- 15 Además, en clínica se usa la braquiterapia con ayuda de una fuente de radiación adecuada (por ejemplo, alfa-emisores) en forma de la aplicación superficial, así como la aplicación intracavitaria e intersticial. El experto en la materia conoce estas radioterapias y otras terapias adecuadas de irradiación en el sentido de la invención, por ejemplo, en Herrmann et al. (2006) *Klinische Strahlenbiologie* [Biología de radiación clínica], Elsevier Múnich, 4ª edición, 67-68; Bhide & Nutting (2010) *BMC medicine* 8: 25; Choi & Hung (2010) *Current Urology Reports* 11(3): 172.
- 20 Como la aplicación más frecuente, la irradiación con fotones ha sido refinada técnicamente mediante los procedimientos de IMRT (radioterapia de intensidad modulada), así como mediante procedimientos de formación de imágenes (radioterapia de conformación tridimensional) en la planeación y realización de irradiación para la focalización más exacta posible. Los compuestos según la invención logran efectos sinérgicos en las terapias contra el cáncer e irradiaciones existentes y/o restauran la eficacia de terapias contra el cáncer e irradiaciones existentes.
- 25 Otra configuración de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o de sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la sensibilización de células cancerosas frente a un producto anticanceroso y/o radiación ionizante con la condición de que la sensibilización no se efectúe in vivo en el cuerpo humano o animal. La sensibilización se efectúa preferentemente ex vivo o in vitro, administrando los compuestos a las células, cultivos celulares, tejidos u órganos que comprenden serina-treonina proteína cinasas. El uso ex vivo se aplica principalmente en células animales que provienen de un organismo animal que ha sido afectado por una enfermedad que se selecciona del grupo de cáncer, tumores o metástasis. Las células tratadas ex vivo pueden seguir mantenidas en el cultivo para investigaciones subsiguientes o pueden ser transferidas a un animal que puede ser el animal anfitrión u otro animal. La sensibilización ex vivo según la invención es principalmente ventajosa para ensayar la acción específica de los compuestos de modo que la dosis in vivo pueda ajustarse previamente de manera correspondiente a la evaluación de estos datos ex vivo. Como resultado de esto, el efecto terapéutico se incrementa de manera significativa. Como alternativa, la invención también se configura para la aplicación in vivo y se refiere al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para usar para la sensibilización de células cancerosas frente a un producto anticanceroso y/o
- 30 radiación ionizante.
- 35
- 40

- La invención enseña además un procedimiento para la profilaxis, terapia y/o control de avance de cáncer, tumores y metástasis, en cuyo caso una cantidad efectiva de al menos un compuesto según la invención y/o de sus sales fisiológicamente inocuas, tautómeros y/o estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se administra a un sujeto que va a tratarse. Sujetos preferidos en el sentido de la invención son humanos o animales, de manera particularmente preferida humanos. El experto en la materia conoce que puede aplicar los compuestos según la invención, los cuales también pueden usarse, por supuesto, como la composición farmacéutica según la invención, en diversas dosis a un organismo, en particular a un paciente humano. La cantidad efectiva y el tipo de administración pueden ser determinados por el experto en la materia mediante experimentos rutinarios. La anterior enseñanza de la invención y sus formas de realización son válidas y pueden aplicarse sin restricciones al método de tratamiento, siempre que esto parezca práctico.
- 45
- 50

Todos los constituyentes o componentes mencionados, y los otros, son corrientes para el experto en la materia y pueden experimentar una configuración especial en ensayos rutinarios para la enseñanza según la invención. Todos los documentos citados en la descripción han de ser incorporados en su integridad a la divulgación de la presente invención como referencia.

- 55 En el contexto de la invención presentada aquí, por primera vez se proveyeron los nuevos compuestos de arilquinazolina de la fórmula (I). Los compuestos según la invención controlan de manera afín y/o selectiva las serina-treonina proteína cinasas, principalmente ADN-PK. Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados se caracterizan por una especificidad y estabilidad altas, bajos costes de preparación fácil manejo. Estas propiedades forman la base de un modo reproducible de acción y la interacción confiable y segura con las estructuras diana correspondientes. La invención también incluye el uso de los presentes derivados de arilquinazolina para la
- 60

inhibición, regulación y/o modulación de la cascada de señales de serina-treonina proteína cinasas, principalmente ADN-PK, y, por lo tanto, ofrece nuevas herramientas para la investigación y/o el diagnóstico.

5 Medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen los dichos compuestos y el empleo de estos compuestos para el tratamiento de trastornos mediados por la cinasa son, adicionalmente, un enfoque altamente promisorio para un amplio espectro de terapias, por lo cual puede lograrse un alivio directo e inmediato de los síntomas en humanos y animales. Esto es particularmente ventajoso para combatir efectivamente enfermedades graves como cáncer, ya sea en forma de monoterapia o en combinación con otras terapias anti-neoplásicas. La participación clave de ADN-PK en procedimientos de reparación de ADN y la evidencia de que los inhibidores de ADN-PK permiten que las células de mamíferos se vuelvan más sensibles a la radiación permite el uso terapéutico de los inhibidores específicos de ADN-PK como parte del tratamiento, por ejemplo, de tumores cancerosos sólidos mediante radioterapia y/o quimioterapia dirigida a ADN-DSBs. Los compuestos de la fórmula (I), sus sales, isómeros, tautómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos son efectivos no solamente en el caso de las imágenes clínicas mencionadas de las enfermedades, sino también en el diagnóstico y terapia de todas las enfermedades relacionadas con la cascada de señalización de ADN-PK, en particular con respecto a la inhibición de proliferación y migración de células. Además, los inhibidores según la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades retrovirales mediante una supresión de la integración retroviral (R. Daniel (1999) Science 284: 644). Finalmente, los inhibidores según la invención pueden emplearse como inmunomoduladores, así como moduladores de mantenimiento telomérico. Los inhibidores de bajo peso molecular se usan individualmente y/o en combinación con otras medidas de tratamiento tales como, por ejemplo, intervenciones quirúrgicas, inmunoterapia, radioterapia y/o quimioterapia. Esta última se refiere a una terapia dirigida a una diana con cualquier NME (es decir, NCE y/o NBE) como monoterapia y/o terapia de combinación on-target/off-target.

25 Debido a su inhibición sorprendentemente fuerte y/o selectiva de enzimas que regulan procesos celulares por medio de la reparación de ADNds, los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis ventajosamente baja, mientras que logran una eficacia biológica similar o incluso superior en comparación con inhibidores menos potentes o menos selectivos del estado de la técnica. La dosis reducida también va acompañada por efectos colaterales médicos reducidos o ausentes. Además, la inhibición altamente selectiva mediante los compuestos según la invención también está acompañada por una reducción de efectos colaterales no deseados, lo cual es independiente de la dosificación.

30 Los compuestos según la invención no presentan principalmente inhibiciones o bloqueos fisiológicamente relevantes del canal de iones de potasio Kv 11.1 hERG.

35 Se entiende que esta invención no está restringida a compuestos, composiciones farmacéuticas, usos y procedimientos específicos como se han descrito aquí ya que estas cosas pueden variar. Se entiende, además, que la terminología usada aquí sirve exclusivamente para el propósito de descripción de formas particulares de realización y no pretende restringir el alcance de protección de la invención. Tal como se usa aquí en la especificación, incluidas las reivindicaciones adjuntas, las formas de palabras en singular como, por ejemplo, "uno", "una", "el" o "la" incluyen el equivalente en plural siempre que el contexto no indique algo diferente de manera específica. Por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un compuesto individual o una pluralidad de compuestos que a su vez pueden ser idénticos o diferentes; o la referencia a "un procedimiento" incluyen etapas y procedimientos equivalentes que son conocidos por el experto en la materia.

40 A continuación, la invención es explicada con mayor detalle con referencia a ejemplos no limitantes de formas específicas de realización. Los ejemplos han de ser interpretados principalmente en cuanto a que no se limitan a las combinaciones de características ilustradas, sino que las características ejemplares pueden combinarse libremente a su vez en tanto se logre el objetivo de la invención.

45 Ejemplos

En las tablas 1-7 se da una visión general de los ejemplos de realización. Los siguientes intervalos son válidos para los datos biológicos aquí reproducidos: ADN-PK (enzimático):

A:	$IC_{50} < 3 \text{ nM}$
B:	$3 \text{ nM} \leq IC_{50} < 7 \text{ nM}$
C:	$7 \text{ nM} \leq IC_{50} < 30 \text{ nM}$

D: $30 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50}$

pADN-PK (celular):

A: $\text{IC}_{50} < 0,5 \text{ } \mu\text{M}$

B: $0,5 \text{ } \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} < 5 \text{ } \mu\text{M}$

C: $5 \text{ } \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} < 10 \text{ } \mu\text{M}$

D: $10 \text{ } \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} < 30 \text{ } \mu\text{M}$

Kv11.1 hERG:

A: $K_i > 25 \text{ } \mu\text{M}$

B: $25 \text{ } \mu\text{M} \geq K_i > 15 \text{ } \mu\text{M}$

C: $15 \text{ } \mu\text{M} \geq K_i > 10 \text{ } \mu\text{M}$

D: $10 \text{ } \mu\text{M} \geq K_i$

5

Análisis

RMN (^1H) fue realizada con los siguientes parámetros.

Instrumentos: Bruker Avance DRX 500, Bruker Avance 400, Bruker DPX 300

Referencia: TMS

10 TD (Time Domaine = cantidad de puntos de datos o resolución digital): 65536

Disolvente: DMSO-d6

NS (Number of Scans = frecuencia de la exploración): 32

SF (Spectrometer Frequency = frecuencia de emisión): 400 o 500 MHz

TE (Temperatura): 303 K, 363 K o 393 K

15 Las constantes de acoplamiento (J) se indican en herzios (Hz)

HPLC: High Performance Chromatography [cromatografía de alto rendimiento] con detector de UV

LC-MS: High Performance Chromatography con detector de UV y MS

SFC: Supercritical Fluid Chromatography [cromatografía de fluidos súper críticos] con detector de UV

Identificación de productos intermedios y finales de síntesis mediante LC-MS:

20 LC-MS Procedimiento A:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6 mm, flujo: 2,4 ml/min., Longitud de onda: 220 nm, eluente A: agua + 0,05 % en volumen de ácido fórmico, eluente B: acetonitrilo + 0,4 % en volumen de ácido fórmico, gradiente: 4 % en volumen-100 % en volumen de eluente B en 2,8 min, luego 100% de eluente B para una duración de 0,5 min.

LC-MS procedimiento B:

25 Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6 mm, flujo: 2,4 ml/min., longitud de onda: 220 nm,

Eluente A: agua + 0,1 % en volumen de ácido trifluoroacético, eluente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido trifluoroacético, gradiente: 4 % en volumen-100 % en volumen de eluente B en 2,8 min, luego 100 % en volumen de eluente B para una duración de 0,5 min.

Separación de mezclas de estereoisómeros por medio de HPLC y SFC:

5 HPLC: Primero se realiza un tamizaje de columna para cada mezcla de estereoisómeros, con las siguientes columnas: Chiralpak AD-H, Chiralpak AS-H, Chiralpak IA, Chiralpak IB, Chiralpak IC, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ-H, Lux Cellulose-2, Lux-Amilosa-2, todas las columnas: 250-4.6 mm. La columna más adecuada se usa para las otras mediciones (por ejemplo, determinación de la proporción de enantiómeros). Flujo: 0,8 ml/min, longitud de onda: variable, se adapta de manera correspondiente al máximo de extinción y a los eluentes usados. Eluente: se usan los siguientes disolventes o mezcla de disolventes para los eluentes: n-heptano, n-hexano, etanol, metanol, 2-propanol, acetonitrilo, éster etílico de ácido acético, diclorometano; como adición de eluente pueden usarse: 0,01-0,5 % en volumen de ácido fórmico, 0,01-0,5 % en volumen de dietilamina; según la necesidad se usan condiciones de medición de gradiente o isocráticas.

15 SFC: Primero se realiza un tamizaje de columna para cada mezcla de estereoisómeros, con las siguientes columnas: Chiralpak AD-H, Chiralpak AS-H, Chiralpak IA, Chiralpak IB, Chiralpak IC, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ-H, Lux Celulosa-2, Lux-Amilosa-2, todas las columnas: 250-4.6 mm. La columna más adecuada se usa para las siguientes mediciones (por ejemplo, determinación de la proporción de enantiómeros). Flujo: 5 ml/min, longitud de onda: variable, se adapta de manera correspondiente al máximo de extinción y a los eluentes usados. Eluente: dióxido de carbono líquido (>70 bares), co-eluente: se usan los siguientes disolventes o mezcla de disolventes para los co-eluentes: etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, éster etílico de ácido acético, diclorometano. Como adición de eluente pueden usarse: 0,01-0,5 % en volumen de ácido fórmico, 0.01-0.5 % en volumen de dietilamina. Según la necesidad se usan condiciones de medición de gradiente o isocráticas.

Ensayos biológicos

A) Ensayo de ADN-PK (bioquímico)

25 El ensayo de cinasa se efectuó en placas de microtitulación de 384 pozos recubiertas con estreptavidina. Para esto fueron incubados 1,5 µg de complejo de ADN-PK-proteína y 100 ng de sustrato biotinilado como, por ejemplo, PESQEAFLDLWKK-Biotina-NH₂ ("Biotina-ADN-PK-péptido"), en un volumen total de 36,5 µl (HEPES/KOH de 34,25 mM; Tris-HCl de 7,85 mM; KCl de 68,5 mM; ATP de 5 µM; MgCl₂ de 6,85 mM; EDTA de 0,5 mM; EGTA de 0,14 mM; DTT de 0,69 mM; pH 7,4) con 500 ng de ADN de timo de ternero, 0,1 µCi de 33P-ATP y 1,8 % de DMSO por pozo con o sin el compuesto de ensayo durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción fue detenida con 50 µl/pozo de EDTA de 200 mM. Después de incubar por otros 30 minutos a temperatura ambiente se retiró el líquido. Cada pozo fue lavado tres veces con 100 µl de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Una reacción no específica (valor vacío) fue determinada con 10 µM de un inhibidor de cinasa propio. La medición de radioactividad se efectuó con un TopCount. Los valores IC₅₀ fueron calculados en RS1.

35 Bibliografía: Kashishian et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 1257.

B) Fosforilación de ADN-PK en serina 2056 (celular)

40 Fueron cultivadas células de HCT116 a 37 °C y 10% de CO₂ en medio MEM alfa con 10% de suero bovino fetal y glutamina de 2 mM. Las células fueron desprendidas de la base de los recipientes de cultivo con la ayuda de tripsina/EDTA, centrifugadas en tubo de centrifuga, llevadas a un medio fresco y la densidad de las células fue determinada. Se sembraron 100.000 células en 1 ml de medio de cultivo por cavidad de una placa de cultivo celular de 24 pozos y se cultivaron durante una noche. Al día siguiente, a las células se agregaron bleomicina de 10 µM (intercalador de ADN e inductor de fracturas en la hélice doble del ADN) sustancias de ensayo en medio de cultivo fresco y esta se cultivaron durante otras seis horas. A continuación, se efectuó una lisis de células y los lisados celulares fueron adicionados a una placa de ELISA de 96 pozos, recubierta con anticuerpos específicos de ADN-PK (Sigma-Aldrich WH0005591M2: ADN-PK total; Abcam ab18192 o Epitomics EM09912: fosfo-Serina 2056 ADN-PK) e incubados a 4 °C por una noche. A continuación, las placas de ELISA de 96 pozos fueron tratadas con un anticuerpo de detección (Abcam ab79444: ADN-PK total) y un conjugados de estreptavidina-HRP. El desarrollo de la reacción enzimática se efectuó con ayuda de un reactivo de quimioluminiscencia y la quimioluminiscencia fue medida con ayuda del Mithras LB940. Las señales con el anticuerpo específico de fosfo-ADN-PK fueron estandarizadas a la señal con el anticuerpo frente a toda la proteína ADN-PKc. La determinación de los valores IC₅₀ o de valores porcentuales se efectuó mediante referencia sesión al nivel de señal del grupo de control de vehículo tratado con bleomicina (100 % del control). El control con DMSO fue usado como blanco.

C) Actividad de canal de ion Kv11.1 (hERG) (Patch Clamp Assay o ensayo de pinza de parche)

55 Procedimiento para la detección y caracterización de sustancias bajo prueba que interfieren con el canal Kv11.1 (hERG): Kv11.1 (hERG, human ether a-go-go related gene) es un canal de potasio que desempeña un papel central para la regularización de las células en los cardiomiocitos ventriculares.

La medición de patch-clamp se efectuó a temperatura ambiente en una derivación de célula entera (configuración de whole-cell) en células de riñón embrional humano (HEK293), que fueron transfectadas establemente con el gen de hERG.

5 Las derivaciones de célula entera se efectuaron con un instrumento automático de patch clamp (Patchliner™, Nanion Technologies, Múnich). Éste es un sistema a base de chip de vidrio con el cual son posibles mediciones automatizadas de célula entera en hasta 8 células simultáneamente. El chip de video tiene un agujero de un tamaño definido al cual se transfiere la célula en el Gigaseal aplicando una presión reducida y se lleva a la configuración de whole-cell. Reguladores de pH, suspensión de células sustancias de prueba fueron agregadas a los microcanales de chip usando una pipeta recubierta con teflón.

10 Las células fueron inmovilizadas mediante un potencial de retención de -80mV. Para medir una inhibición del canal Kv11.1, promovida por una sustancia, se aplicó el siguiente protocolo de voltaje a intervalos de 10 segundos: 51 ms / -80 mV, 500 ms / +40 mV, 500 ms / -40 mV, 200 ms / -80 mV. La corriente de fuga se sustrae por medio del procedimiento P4. Las células fueron re-suspendidas en regulador extracelular de pH (EC) y aplicadas al chip. Después de que las células fueron recogidas, el sello fue mejorado por adición de un regulador de pH promotor de sello. Tan pronto se hubo logrado la configuración de célula entera, el regulador de pH, promotor de sello, fue retirado mediante lavado y reemplazado por regulador de pH extracelular. La medición inició en EC durante 1,5 minutos.

20 Después fue aplicado DMSO (control de vehículo, 0.1% DMSO) y la corriente de control fue registrada por 3 minutos. La sustancia bajo prueba fue adicionada a continuación dos veces en la misma concentración y la corriente de potasio fue medida por 3,5 minutos en cada caso.

Si el resultado de la medición de una sustancia bajo prueba a una concentración inicial de 10µM fue más pequeña que (-)50% de efecto (valor de umbral) (por ejemplo, (-)60% de efecto), para determinar una relación de dosis/acción, la adición de sustancia bajo prueba se efectuó de manera acumulativa en concentración creciente, en cuyo caso cada concentración fue medida por 5 minutos.

25 Como sustancia de referencia sirvió quinidina bloqueadora de canales de iones de Kv11.1 (hERG). Los efectos de las sustancias bajo prueba y la quinidina fueron estandarizados al control de vehículo asociado. El efecto sobre la actividad de canal de Kv11.1 (hERG) fue evaluado por medio de la corriente de potasio a -40 mV. Para el cálculo, fue evaluada la corriente de la última traza respectiva. Fue estandarizada una inhibición del canal Kv11.1 (hERG), inducida por la sustancia bajo prueba, al control de vehículo (0,1% DMSO).

30 Durante la medición se tomó una alícuota de la sustancia bajo prueba para determinación de la concentración. La muestra fue medida inmediatamente mediante HPLC y la concentración final fue determinada a partir de una curva de calibración.

35 Si el resultado de la medición de una sustancia bajo prueba, a una concentración inicial de 10µM, es mayor que o igual a (-)50% de efecto (valor de umbral) (por ejemplo, (-)30% de efecto, es decir 30% de inhibición a 10µM), el K_i se calcula según la siguiente fórmula: $K_i = 1,0E-5 \times (100 + \% \text{ de efecto}) / (- \% \text{ de efecto}), [M]$.

El resultado de medición de (-)30% de efecto a una concentración de sustancia bajo prueba de 10µM da un K_i de 23 µM.

D) Ensayos de enlazamiento de canal de ion Kv11.1

40 Kv11.1 (hERG= human Ether a go-go related enzyme) es un canal de K^+ del corazón que en lo posible no debe interactuar con las sustancias bajo prueba. Esta interacción se determina cuantitativamente con la ayuda del ensayo de polarización de frecuencia (FP) de hERG Predictor™ de Life Technologies. En el caso de este principio de ensayo, se aíslan membranas de célula de cardiomiocito que tienen una determinada fracción de canales de Kv11.1. Un socio de enlazamiento de Kv11.1 etiquetado con colorante da una alta señal de polarización de fluorescencia por la interacción con el Kv11.1. En el caso de desplazamiento del colorante, ocurre una reducción en la señal de polarización de fluorescencia.

45 El ensayo se realiza automáticamente tal como sigue: se transfieren 15 nL de las sustancias bajo prueba (concentración más alta: 10mM, 10 concentraciones: factores de dilución 1:3.16, DMSO) a una placa de microtitulación vacía con 384 cavidades por medio de una pipeta acústica. A continuación, se efectúa la adición de 3 µL de las membranas aisladas. A 22 °C, durante 15 minutos (+/- 5 minutos) se incuban membranas y sustancias bajo prueba. En la etapa siguiente se efectúa la adición del socio de enlazamiento etiquetado con colorante, seguida por una incubación a 22 °C. Después de incubar por dos horas, se efectúa la medición de la polarización de fluorescencia en el multimode Reader de Envision. Los datos crudos medidos se estandarizan con ayuda de Genedata Assay Analyzer. En Genedata Condoseo se efectúa el cálculo de los valores de IC_{50} y % de efecto.

Síntesis química

55 Antes y más adelante, todas las temperaturas se indican en °C.

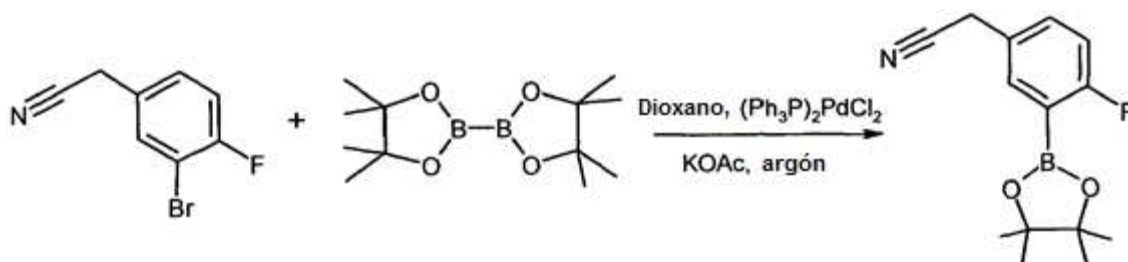
Las asignaciones de configuración estereoquímica de los ejemplos enantioméricos 27, 72, 82, 83, 135, 136, 185, 234, 251, 455 y 456 fueron confirmadas mediante análisis estructural de rayos X.

Para los ejemplos 234 y 251, la detección se efectuó mediante cristalización y análisis estructural de rayos X de un precursor.

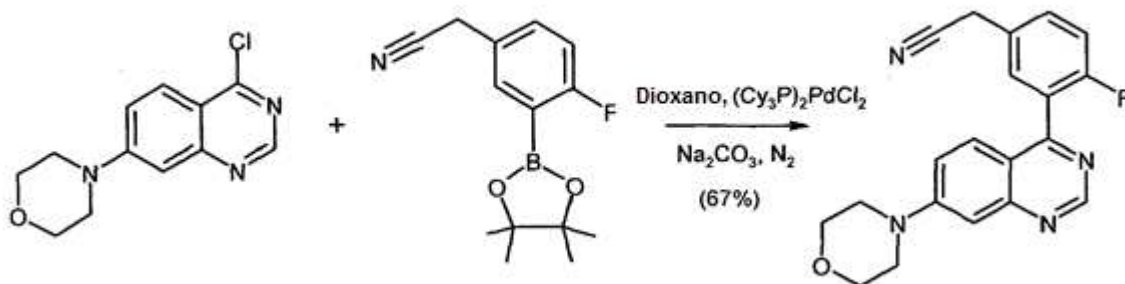
- 5 Los otros compuestos caracterizados como quirales en las tablas (* en el átomo de C asimétrico) fueron obtenidos mediante cromatografía sobre una fase sólida quiral. El primer enantiómero eluido en las condiciones respectivas obtuvo la denominación "Ena1", el segundo enantiómero eluido obtiene la denominación "Ena2".

Ejemplos 1 y 2:

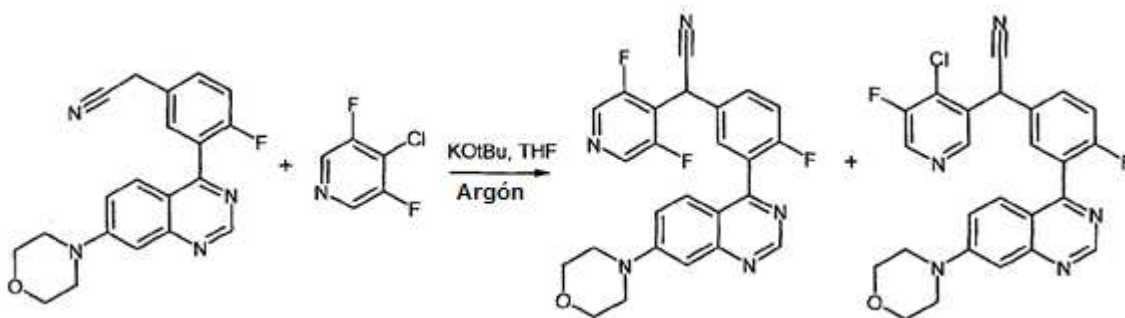
- 10 (3,5-Difluoro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (1) (4-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (2)



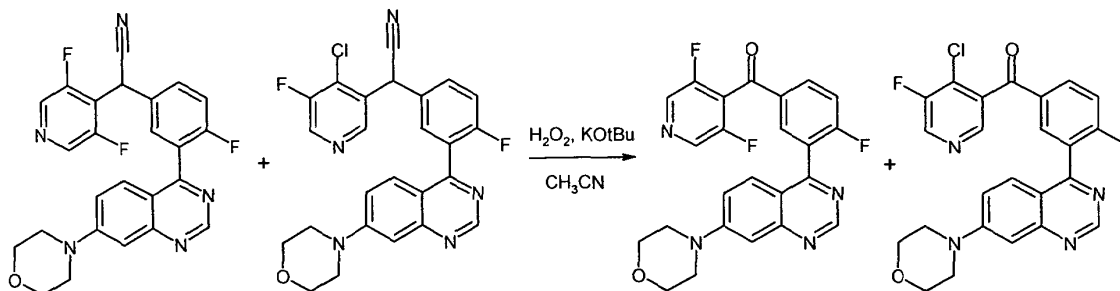
- 15 (3-Bromo-4-fluoro-fenil)-acetonitrilo (4,00 g, 18,32 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,22 g, 20,15 mmol), acetato de potasio (55,86 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) (15,2% Pd) (393,53 mg, 0,55 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano libre de oxígeno (40 ml, max. 0,005% agua) bajo argón. A continuación, la mezcla de reacción fue calentada durante 90 minutos a una temperatura de 130 °C. Después de la conversión completa de la reacción se filtró a través de tierras de diatomeas. El filtrado fue diluido y extraído con diclorometano (200 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada a continuación y concentrada hasta secarse al vacío, en cuyo caso se obtuvo [4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo en forma de aceite (7,59 g, pureza 81%, MS: 262.2 [M+H⁺]), el cual siguió reaccionando sin más tratamiento.
- 20



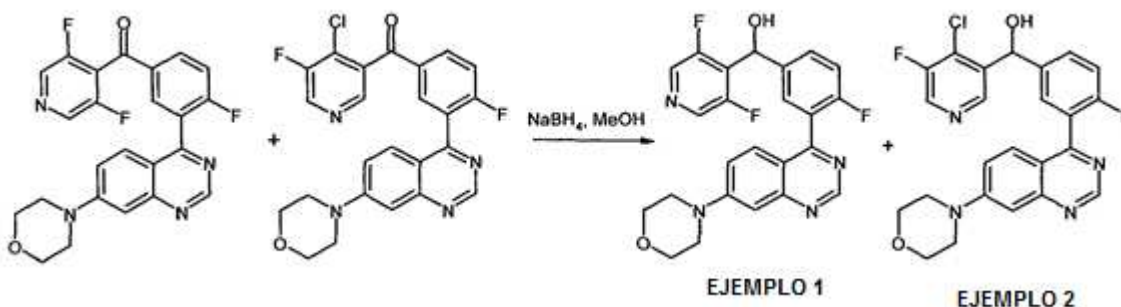
- 25 4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo (7,60 g, 23,53 mmol), 1,4-dioxano (85,6 ml, max. 0,005% agua), 4-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolina (5,00 g, 20,02 mmol), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)-paladio-(II) (597,24 mg, 0,80 mmol) y solución de carbonato de sodio (2,0 M, 30 ml, 60,07 mmol) se cargaron previamente en un matraz de tres cuellos. En una atmósfera de nitrógeno, la suspensión obtenida fue calentada a una temperatura de 140 °C durante 2,5 h, con agitación. Después de terminada la conversión de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierras de diatomeas. El filtrado fue diluido y extraído con acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa fue lavada posteriormente dos veces con acetato de etilo (de a 75 ml). Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, a continuación, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse.
- 30 Para el tratamiento adicional, se suspendió en éter de metil-ter.-butilo, se filtró y se lavó posteriormente dos veces con más éter de metilo-ter.-butilo (de a 30 ml). La torta de filtro fue secada al vacío secada al vacío por una noche, en cuyo caso se produjo [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetonitrilo (4,91 g, 13,49 mmol, MS: 349.1 [M+H⁺], 67 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo.



- 5 [4-Fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetonitrilo (400 mg, 1,12 mmol), 4-cloro-3,5-difluoro-piridina (189,9 mg, 1,23 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (8 ml, max. 0,0075 % agua) desgasificado, libre de oxígeno, en una atmósfera seca de argón. A continuación, se agregó ter.-butilato de potasio (263,9 mg, 2,35 mmol) a la mezcla de reacción, en cuyo caso se generó una solución de color rojo oscuro que fue agitada a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Después de finalizada la reacción se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y agua (50 ml). A continuación, la fase acuosa fue extraída dos veces con diclorometano (de a 60 ml). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y destilada en rotovapor hasta secarse al vacío hasta secarse. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en columna (gradiente: diclorometano / 0-4 % en volumen de etanol), en cuyo caso se obtuvo una mezcla (420 mg, ca. 5:3) de los aceites (3,5-difluoro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetonitrilo (263 mg, 0,57 mmol, MS: 462,1 [M+H⁺], 50 % de rendimiento) y (4-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetonitrilo (157 mg, 0,33 mmol, MS: 478,1/480,1 [M+H⁺], 29% de rendimiento).



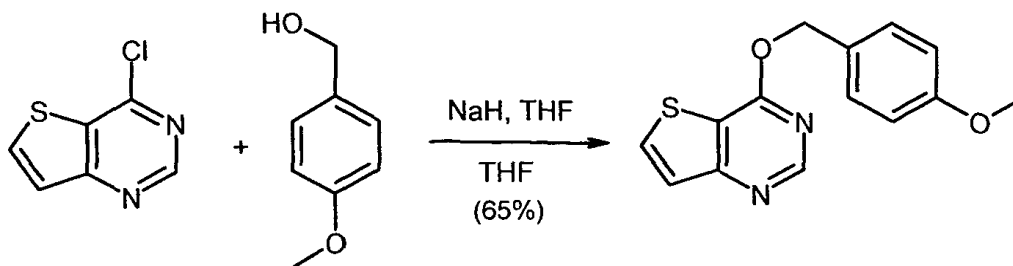
- 15 La mezcla (420 mg, ca. 5:3) de (3,5-difluoro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetonitrilo y (4-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetonitrilo fue disuelta en acetonitrilo (12,7 ml). Agitando se agregó ter.-butilato de potasio (80,90 mg, 0,72 mmol) a la solución de reacción, se produjo una solución de color rojo oscuro. Después de agitar durante 15 minutos se enfrió a 0 °C y, a continuación, se agregó gota a gota una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (276 µl, 2,70 mmol). El baño frío fue retirado después de agitar durante 5 minutos a 0 °C. La solución de reacción fue agitada durante 1 hora más a temperatura ambiente. Después de la conversión completa de la reacción fue mezclada con una solución de tiosulfato de sodio al 10% (5 ml) y diluida con agua (25 ml). La solución acuosa fue extraída dos veces con diclorometano (de a 50 ml). Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío hasta secarse. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en columna (gradiente: diclorometano / 0-4 % en volumen de etanol), en cuyo caso fue obtenida una mezcla (310 mg, ca. 3:1) de los aceites (3,5-difluoro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanona (233 mg, 0,50 mmol, MS: 451,1 [M+H⁺]) y (4-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanona (77 mg, 0,16 mmol, MS: 467,1/469,1 [M+H⁺]).



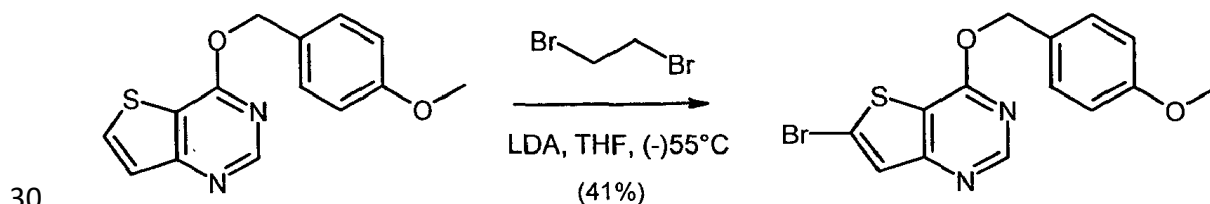
La mezcla (310 mg, ca. 3:1) de (3,5-difluoro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanona y (4-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanona fue disuelta en metanol (15 ml). A continuación, se agregó borohidruro de sodio (30,4 mg, 0,80 mmol) (generación de gas). La solución de reacción fue agitada durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de finalizada la reacción fue diluida con solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (15 ml). A continuación, fue extraída tres veces la fase acuosa con diclorometano (de a 20 ml). Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y destiladas al vacío en rotovapor hasta secarse. El residuo fue disuelto en dimetilsulfóxido (4,8 ml) y purificada cromatográficamente por medio de HPLC preparativa (gradiente: agua/1-50 % en volumen de acetonitrilo durante 21 min, velocidad de flujo 50 ml/min). Las fracciones de producto fueron combinadas, diluidas con solución saturada de hidrocbonato de sodio (de a 5 ml) y extraídas dos veces con diclorometano (de a 40 ml). Las fases orgánicas fueron concentradas al vacío, el residuo fue llevado a continuación a 1,4-dioxano (5 ml) y agua (30 ml) y liofilizado, en cuyo caso se obtuvieron (3,5-difluoro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol puro (Ejemplo 1, 42,50 mg, 0,09 mmol, MS: 453,1 [M+H⁺]) y (4-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ejemplo 2, 28,40 mg, 0,06 mmol, MS: 469,1/471,1 [M+H⁺]) en forma de sólidos.

15 Ejemplo 37

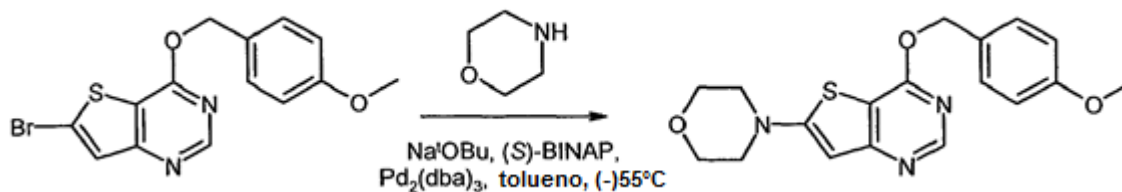
(3-Cloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (37)



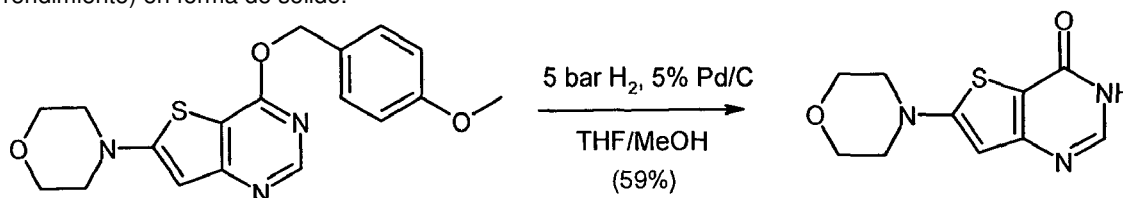
En un recipiente de vidrio fue suspendido hidruro de sodio (suspensión a 60% en aceite de parafina, 1,41 g, 35,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) bajo argón. A continuación, se agregó gota a gota 4-metoxi-fenil-metanol (4,21 g, 30,0 mmol), disuelto en tetrahidrofurano seco (5 ml), agitando lentamente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se agregó lentamente una suspensión de 4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidina (4,00 g, 23,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) y se agitó durante otra hora. Después de la conversión completa de la reacción se mezcló cuidadosamente con metanol (15 ml); a continuación, se concentró al vacío y se diluyó con una mezcla de agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase acuosa fue extraída tres veces con acetato de etilo (de a 100 ml), secada sobre sulfato de sodio, extraída y el filtrado fue concentrado al vacío. El residuo libre de disolvente fue llevado a etanol (40 ml) y agitado cuidadosamente durante 16 h a aproximadamente 5 °C. Los cristales producidos durante la noche fueron extraídos, lavados posteriormente con etanol un poco frío y secados a temperatura ambiente. Se obtuvieron 4-(4-metoxi-benciloxi)-tieno[3,2-d]pirimidina 4,15 g, 15,24 mmol, MS: 273,0 [M+H⁺], 65% de rendimiento) en forma de sólido cristalino.



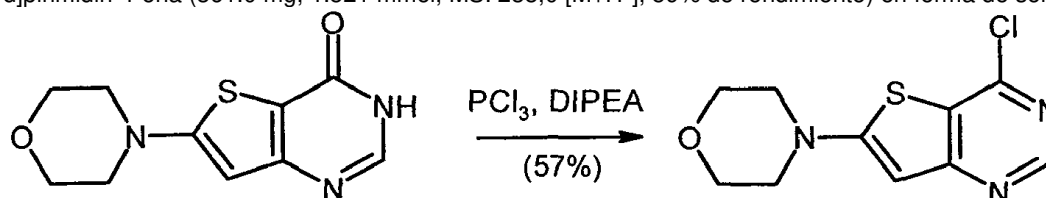
4-(4-Metoxi-benciloxi)-tieno[3,2-d]pirimidina (2,60 g, 9,55 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano seco (35 ml) y se enfrió a (-)55°C. Una solución recién preparada de diisopropilamida de litio (21 mmol, preparada de diisopropilamina [2.13 g, 21 mmol] y n-BuLi [solución al 15% de n-hexano, 13,13 ml, 21 mmol en tetrahidrofurano seco [35 ml] a [-]10°C) fue agregada gota a gota durante 10 min a (-)55°C. La suspensión obtenida siguió agitándose. A continuación, se agregó 1,2-dibrometano (10,76 g, 6,0 mmol). Después de otros 10 minutos se calentó a (-)20°C y se agitó durante 1 h. Con la reacción finalizada, la solución de reacción se puso en una solución acuosa al 50% de hidrocbonato de sodio/tiosulfato de sodio (proporción en volumen de 1:1, 120 ml). La fase acuosa fue extraída tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio; a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador giratorio hasta secarse. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash de columna (gradiente ciclohexano / 0-18 % en volumen de acetato de etilo Rf 200, 80 g columna de sílice, flujo = 50 ml/min., λ = 220 nm), en cuyo caso se obtuvo 6-bromo-4-(4-metoxi-benciloxi)-tieno[3,2-d]pirimidina (1.39 g, 3.95 mmol, MS: 351,0/353,0 [M+H⁺]), 41% de rendimiento) en forma de sólido.



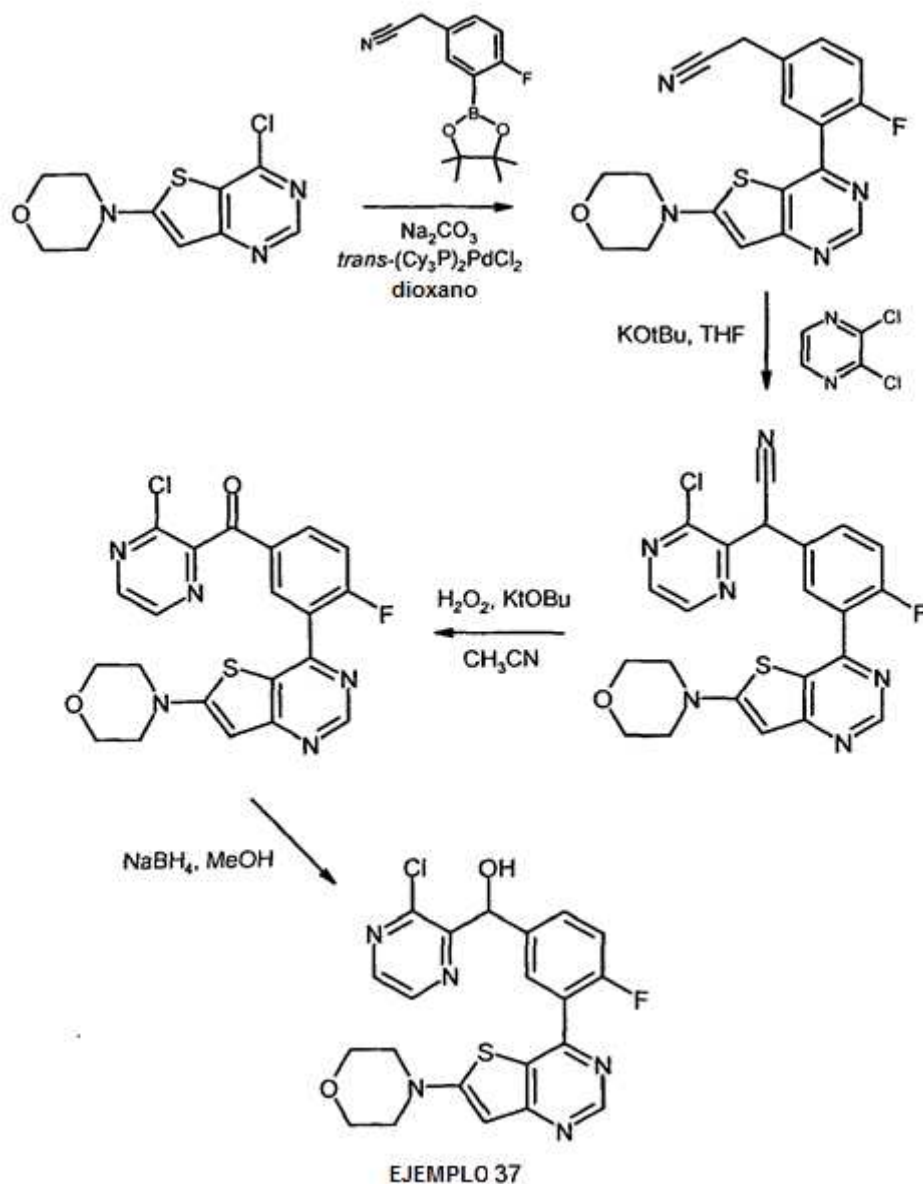
5 En un recipiente para microondas se disolvió 6-bromo-4-(4-metoxi-benziloxi)-tieno[3,2-d]pirimidina (1,38 g, 3,93 mmol), morfolina (1,03 g, 11,79 mmol), ter.-butilato de sodio (1,13 g, 11,79 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (S-BINAP, 122,3 mg, 0,196 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (179,9 mg, 0,196 mmol) bajo nitrógeno en tolueno (20 ml). La solución de reacción fue calentada durante 4 h a 95°C. A continuación, se diluyó con agua (60 ml) y diclorometano (60 ml). La fase acuosa fue extraída tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash (flash) (gradiente diclorometano / 5-25 % en volumen [diclorometano/etanol 9:1], CombiFlash Rf 200, 80 g Silica-Columna, $\lambda = 220$ nm). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio, en cuyo caso se obtuvo 4-(4-metoxi-benziloxi)-6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (756.0 mg, 2.12 mmol, MS: 358,2 [M+H⁺]) 54% de rendimiento) en forma de sólido.



15 4-(4-Metoxi-benziloxi)-6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (923 mg, 2,58 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml). Se adicionó Pd-C (5%, 1,9 g) a porciones (al inicio de la reacción, después de otras 7 h y 24 h) y se hidrogenó máximo a 5 bares de presión de hidrógeno (H₂, pureza 3.0, 57,9 g) durante 36 h. La solución obtenida se filtró a través de tierras de diatomeas y se concentró en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash de columna (gradiente: diclorometano/10-20 % en volumen [metanol/amoniaco 10:1], CombiFlash Rf 200, 24 g columna de sílice, $\lambda = 220$ nm). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio. Se obtuvo 6-morfolin-4-il-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (361.0 mg, 1.521 mmol, MS: 238,0 [M+H⁺], 59% de rendimiento) en forma de sólido.



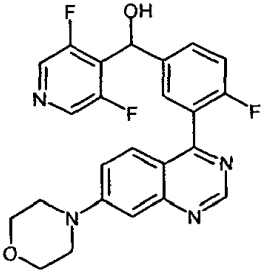
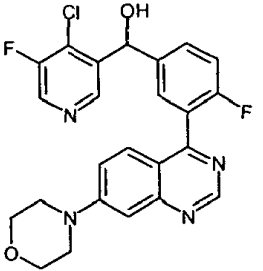
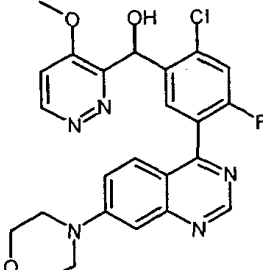
25 6-Morfolin-4-il-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (206 mg, 0,87 mmol) fue suspendida en cloruro de fosforilo (1,67 g, 10,89 mmol). A la suspensión se agregó a continuación N-etildiisopropilamina (56,1 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por una noche a temperatura ambiente. Para el tratamiento fue agregada una mezcla de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y diclorometano (20 ml). La solución resultante fue extraída tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y se concentraron hasta secarse al vacío, en cuyo caso se obtuvo 4-cloro-6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (127 mg, 0,497 mmol, MS: 256.0/258,0 [M+H⁺], 57% de rendimiento) en forma de sólido.



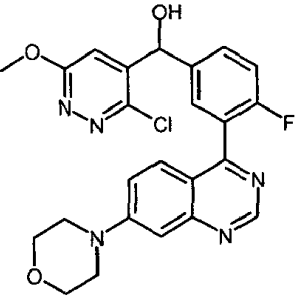
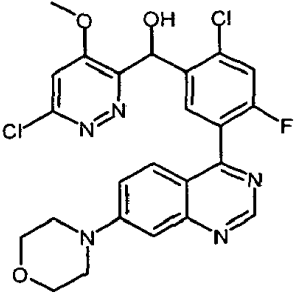
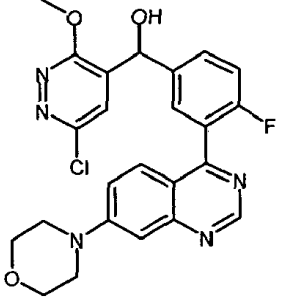
A partir de 4-cloro-6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se preparó (3-cloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (Ejemplo 37) de manera análoga a la secuencia de síntesis descrita para los ejemplos 1 y 2.

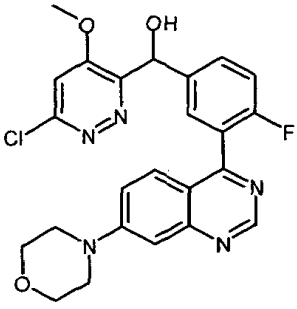
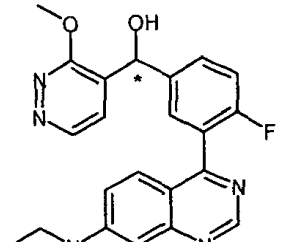
- 5 Compuestos que fueron preparados de manera correspondiente a los ejemplos 1,2 y 37, se encuentran en la siguiente tabla 1.

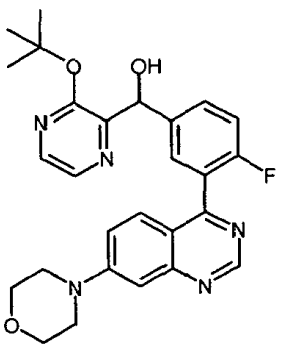
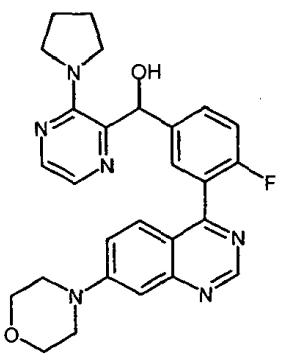
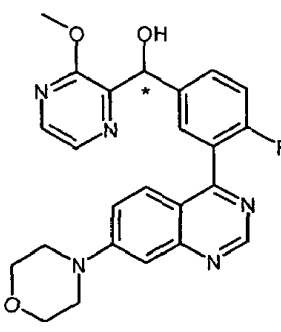
Tabla 1 Compuestos de la fórmula (I)

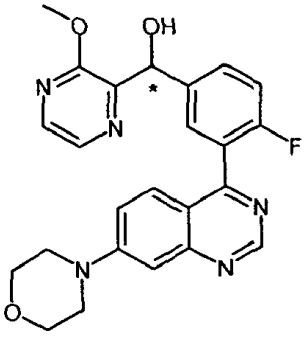
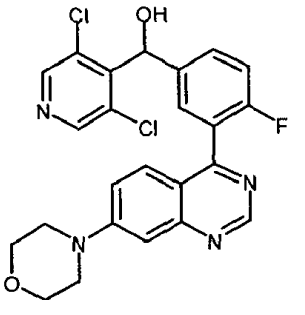
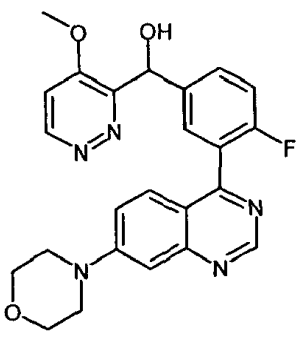
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
1		(3,5-difluoro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	B	B
	MS: 453.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.1, 1H), 6.62 (d, J=4.6, 1H), 6.23 (d, J=4.6, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H)			
2		(4-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	A	C
	MS: 469.1/471.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.2, 1H), 6.56 (d, J=4.4, 1H), 6.12 (d, J=4.5, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H)			
3		[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[4-metoxi-piridazin-3-il]-metanol	B	B	A
	MS: 504.1/506.1 (M+Na ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.96 (d, J=6.0, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.32 (d, J=6.0, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.46 (d, J=6.2, 1H), 6.39 (d, J=6.3, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.43 (m, 4H)			

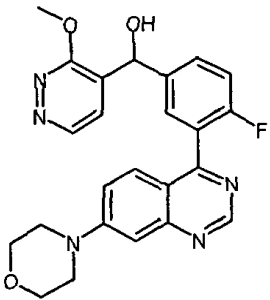
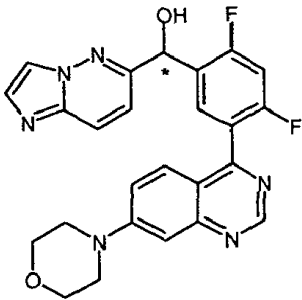
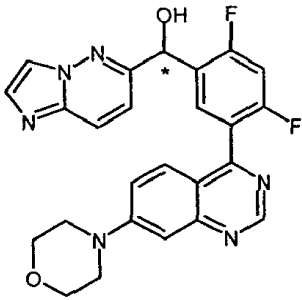
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
4		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	A	A
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 8.88 (d, J=4.7, 1H), 7.71 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=4.7, 0.9, 1H), 7.54 (d, J=7.6, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.46 (d, J=5.1, 1H), 6.15 (d, J=5.2, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)			
5		3-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1H-pirazin-2-ona	D	D	B
	MS: 434.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.20 (d, J=2.1, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.87 - 5.75 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.44 (t, J=5.0, 4H)			
6		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-cloro-5-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	A	C
	MS: 516.1/518.1/520.1 (M+H ⁺) (Cl ₂ Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:71:14)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 7.75 (d, J=1.0, 1H), 7.72 (d, J=9.5, 1H), 7.56 (d, J=7.6, 1H), 7.51 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.47 (dd, J=9.4, 2.9, 1H), 7.19 (d, J=2.4, 1H), 6.59 (d, J=5.0, 1H), 6.13 - 6.10 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)			

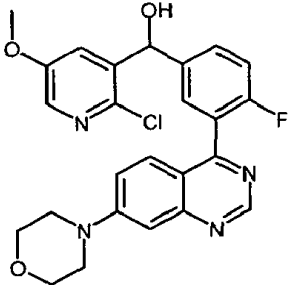
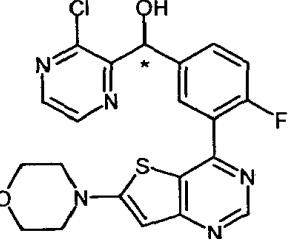
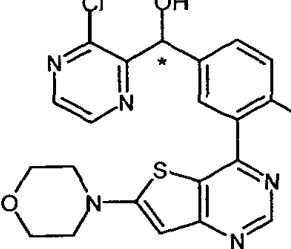
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
7		(3-Cloro-6-metoxi-piridazin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	A	B
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.4 1H), 6.58 (d, J=4.5, 1H), 5.88 (d, J=4.4, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			
8		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	C	B	C
	MS: 516.1/518.1/520.1 (M+H ⁺) (Cl ₂ Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:72:16)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.52 (d, J=6.2, 1H), 6.39 (d, J=6.2, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.44 (m, 4H)			
9		(6-Cloro-5-metoxi-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	A	D
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.88 (d, J=1.0, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.46 (d, J=4.3, 1H), 5.85 - 5.82 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)			

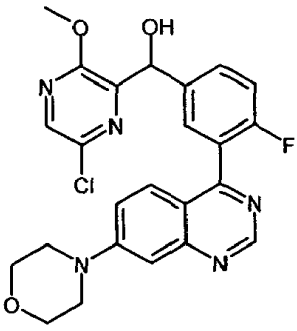
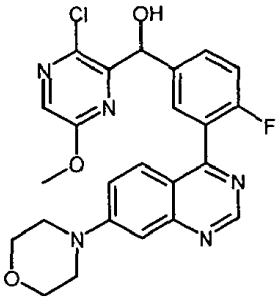
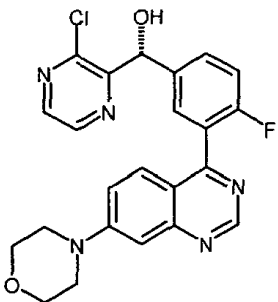
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
10		(6-Cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	A	A
	<p>MS: 482.1/484.1 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)</p>	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.53 - 7.51 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.29 (d, J=5.3, 1H), 6.18 (d, J=4.3, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)</p>			
11		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 1)	B	A	C
	<p>MS: 448.2 (M+H⁺); R_t 6.1min (SFC, Chiracel OJ-H, CO₂/15 % en volumen metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>	v. racemato			
12		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 2)	A	B	B
	<p>MS: 448.2 (M+H⁺); R_t 8.72min (SFC, Chiracel OJ-H, CO₂/15 % en volumen metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>	v. racemato			

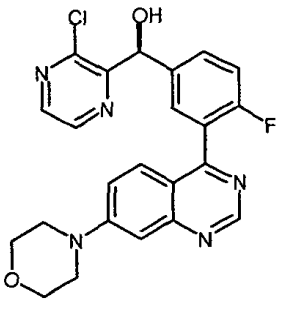
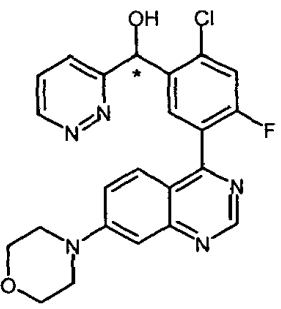
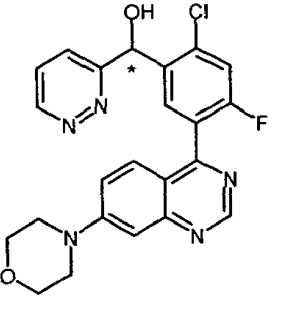
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
13		(3-tert-Butoxi-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	D	D	C
	MS: 490.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.14 (d, J=2.7, 1H), 8.08 (d, J=2.7, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.97 (d, J=6.0, 1H), 5.91 (d, J=6.1, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)			
14		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-pirrolidin-1-il-pirazin-2-il)-metanol	B	B	A
	MS: 487.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.4, 1H), 7.80 (d, J=2.5, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 6.09 - 6.01 (m, 1H), 3.78 (t, J=4.9, 4H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.44 (t, J=4.9, 4H), 1.96 - 1.81 (m, 4H)			
15		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	A	A	B

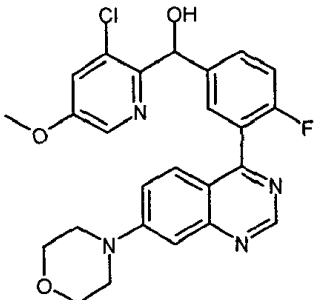
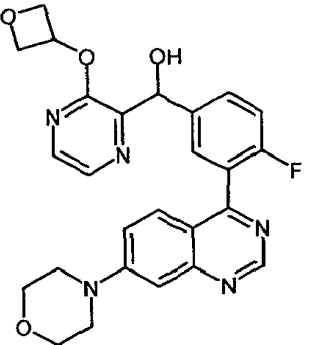
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 448.2 (M+H ⁺); R _t 19.73 min, (HPLC, Chiracel OJ-H, metanol)	v. racemato			
16		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	C	B	A
	MS: 448.2 (M+H ⁺); R _t 7.55min, (HPLC, Chiracel OJ-H, metanol)	v. racemato			
17		(3,5-dicloro-piridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	B	C
	MS: 485.1/487.1/489.1 (M+H ⁺) (Cl ₂ isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:64:11)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.2, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.52 (d, J=4.7, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H)			
18		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	B	B

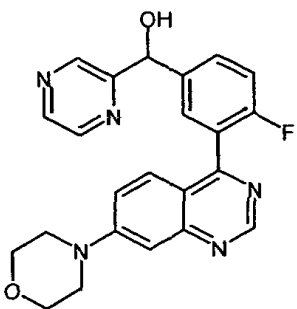
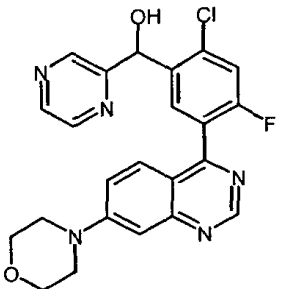
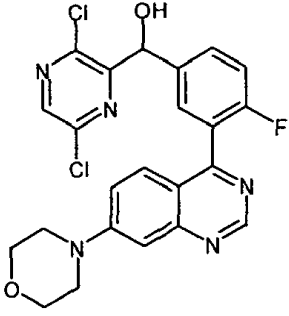
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 448.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 - 9.08 (m, 1H), 8.99 - 8.95 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.27 (d, J=5.9, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.24 - 6.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H)			
19		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	A	A
	MS: 448.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 - 9.08 (m, 1H), 8.94 - 8.90 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (qd, J=9.4, 2.5, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.34 - 6.31 (m, 1H), 5.87 (d, J=4.2, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H)			
20		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-metanol (Ena 2)	C	C	A
	MS: 475.2 (M+H ⁺); R _t 15.12 min (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano/2-propanol, 1:9 vol./vol.)	v. racemato			
21		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-metanol (Ena 1)	A	A	A

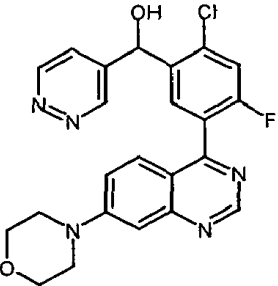
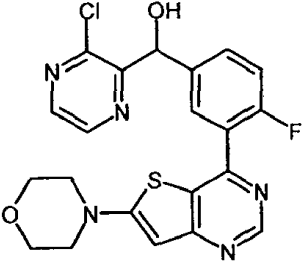
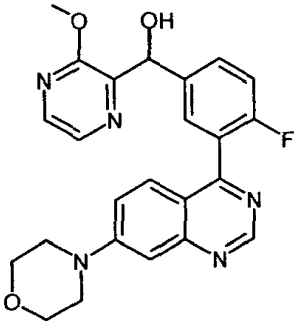
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 475.2 (M+H ⁺); R _t 8.05 min (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano/2-propanol, 1:9 vol./vol.)	- v. racemato			
22		(2-Cloro-5-metoxi-piridin-3-il)- [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il- quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	D
	MS: 481.2/483.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:30)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.6, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.16 (d, J=6.1, 1H), 6.03 (d, J=6.1, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H)			
23		(3-Cloro-pirazin-2-il)-[4- fluoro-3-(6-morfolin-4-il- tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)- fenil]-metanol (Ena 1)	C	C	A
	MS: 458.1/460.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41); R _t 4.96min (SFC, Chiracel OD-H, CO ₂ /30 % en volumen de metanol)	Idéntico al enantiómero (24)			
24		(3-Cloro-pirazin-2-il)-[4- fluoro-3-(6-morfolin-4-il- tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)- fenil]-metanol (Ena 2)	A	A	B

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 458.1/460.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40); R _t 7.13min (SFC, Chiracel OD-H, CO ₂ /30% en volumen de metanol)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.4, 1H), 8.47 (d, J=2.4, 1H), 7.73 (dd, J=7.0, 2.3, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.39 (dd, J=10.3, 8.6, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.39 (d, J=5.7, 1H), 6.21 (d, J=5.7, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 4H).			
25		(6-Chloro-3-metoxi-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	A	D
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H)			
26		(3-Chloro-6-metoxi-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	A
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.31 (d, J=5.7, 1H), 6.11 (d, J=5.8, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)			
27		(R)-(3-Chloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	A

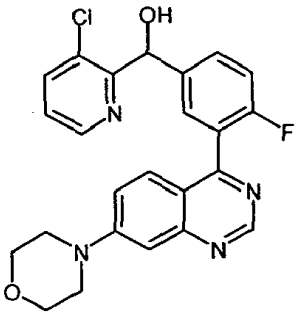
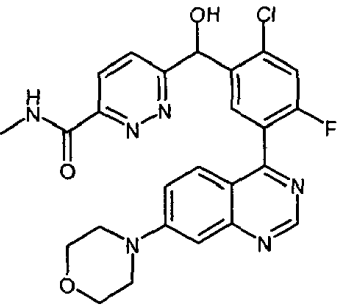
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40); R _t 67.12 min, (HPLC, ChiralPak AD-H, Etanol)	v. racemato			
28		(S)-(3-Cloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	C	C	B
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40); R _t 37.09 min, (HPLC, ChiralPak AD-H, Etanol)	v. racemato			
29		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-3-il-metanol (Ena 2)	C	D	B
	MS: 452.1/454.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 5.61min (SFC, ChiralPak IA, / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.14 (dd, J=4.9, 1.7, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.7, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.7, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.71 (d, J=5.0, 1H), 6.32 (d, J=4.9, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H)			
30		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-3-il-metanol (Ena 1)	A	A	B

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 474.1/476.1 (M+Na ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R _t 2.87min (SFC, ChiralPak IA, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (dd, J=4.9, 1.7, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.7, 1H) 7.80 (dd, J=8.6, 1.7, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.71 (d, J=5.0, 1H), 6.32 (d, J=4.9, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
31		(3-Cloro-5-metoxi-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	C
	MS: 481:1/482.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:30)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.6, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.16 (d, J=6.1, 1H), 6.03 (d, J=6.1, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H)			
32		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[3-(oxetan-3-iloxi)-pirazin-2-il]-metanol	C	C	B
	MS: 490.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.7, 1H), 8.09 (d, J=2.8, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.15 - 6.11 (m, 2H), 5.63 - 5.58 (m, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 2H), 4.58 - 4.52 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)			

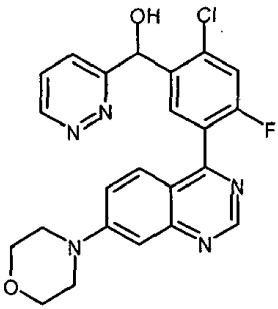
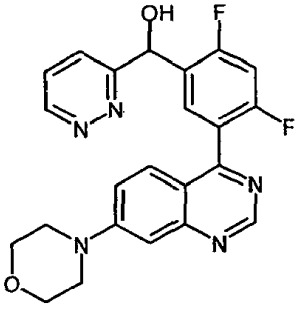
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
33		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirazin-2-il-metanol	C	D	D
	MS: 418.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.89 (d, J=1.5, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H)			
34		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirazin-2-il-metanol	C	C	B
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.86 (d, J=1.3, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 2H), 7.88 (d, J=7.7, 1H), 7.66 (d, J=9.5, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.3, 1H), 6.62 (d, J=4.9, 1H), 6.19 (d, J=4.8, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H)			
35		(3,6-dicloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	C
	MS: 486.1/488-1/490.0 (M+H ⁺) (Cl ₂ Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:65:15)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.1, 1H), 6.51 (d, J=5.5, 1H), 6.18 (d, J=5.5, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)			

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
36		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-4-il-metanol	A	A	A
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.27 - 9.25 (m, 1H), 9.19 (dd, J=5.3, 1.2, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6, 1H), 7.72 (d, J=9.5, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
37		(3-Chloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	C
	MS: 458.1/460.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.4, 1H), 8.47 (d, J=2.4, 1H), 7.73 (dd, J=7.0, 2.3, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.39 (d, J=5.7, 1H), 6.21 (d, J=5.6, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 4H)			
38		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A
	MS: 448.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.7, 1H), 8.15 (d, J=2.7, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.08 (d, J=5.9, 1H), 6.04 (d, J=5.9, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H)			

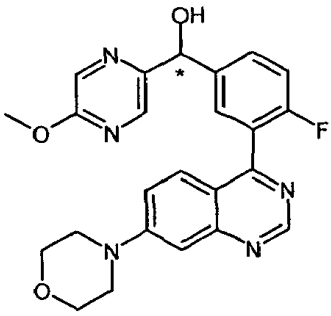
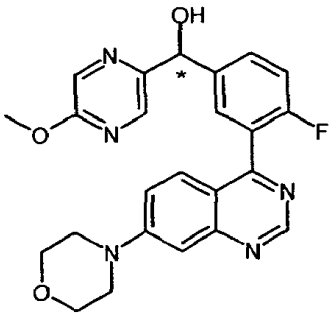
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
39		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il-metanol	B	A	B
	MS: 491.1/493.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.11 (s, 1H), 9.08 (dd, J=7.2, 0.9, 1H), 8.19 (d, J=2.4, 1H), 7.87 (d, J=7.7, 1H), 7.69 (d, J=9.5, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 7.17 (d, J=7.3, 1H), 6.71 (d, J=5.0, 1H), 6.67 (dd, J=2.3, 0.9, 1H), 6.11 (d, J=4.8, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H)			
40		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metoxi-pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-metanol	C	B	C
	MS: 533.2/535.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.97 (s, 1H), 9.15 (s, 1H) 9.11 (d, J=5.5, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.23 (d, J=2.4, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 4H)			
41		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-cloro-piridazin-3-il)-metanol	B	A	B

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
		1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.69 (d, J=9.5, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.4, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.86 (d, J=5.0, 1H), 6.32 (d, J=4.5, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
42		(3-Cloro-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	B
		1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.56 (dd, J=4.6, 1.4, 1H), 7.92 (dd, J=8.1, 1.4, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H)			
43		Metilamida de ácido 6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazina-3-carboxílico	B	B	A
		1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (q, J=4.7, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.7, 1H), 7.99 (d, J=8.7, 1H), 7.87 (d, J=7.7, 1H), 7.69 (d, J=9.5, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 2.85 (d, J=4.7, 3H)			

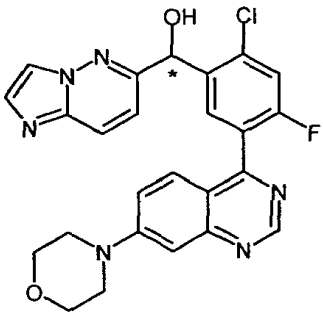
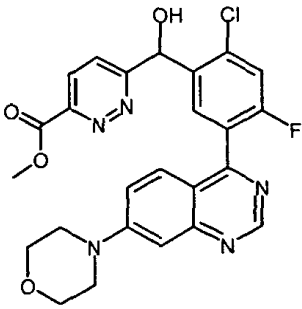
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
44		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (Ena 2)	C	C	B
	MS: 482.0/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35) R _t 5.91min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ /20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.6, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.93 (d, J=9.6, 1H), 6.60 (d, J=4.8, 1H), 5.89 (d, J=4.8, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
45		6-[[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (Ena 1)	A	A	B
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%]100:35) R _t 4.10min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.6, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.93 (d, J=9.6, 1H), 6.60 (d, J=4.9, 1H), 5.89 (d, J=4.8, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
46		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[5-metil-piridazin-3-il]-metanol	C	C	B

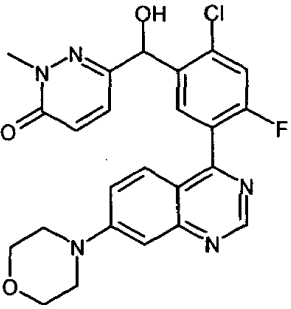
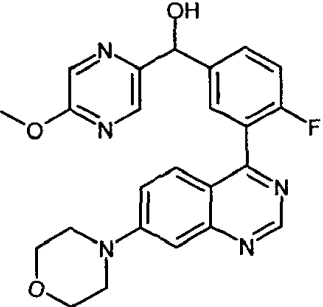
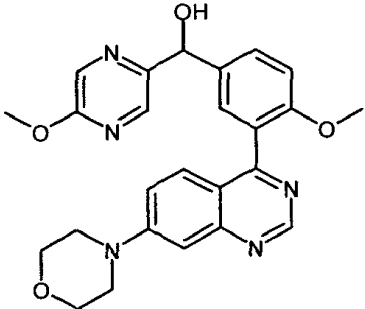
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 488.1/490.2 (M+Na ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:32)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.0, 1H), 7.87 (d, J=7.7, 1H), 7.67 (d, J=9.5, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.65 (d, J=4.9, 1H), 6.28 (d, J=4.9, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)			
47		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-3-il-metanol	B	A	A
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico %1100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.16 - 9.12 (m, 1H), 9.12 - 9.09 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 6.34 - 6.30 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
48		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-3-il-metanol	B	B	B
	MS: 436.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 1.6, 1H), 7.81 (t, J=8.1, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 4.9, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (t, J=10.1, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.66 (d, J=4.9, 1H), 6.26 (d, J=4.9, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.45 (t, J=4.9 4H)			

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
49		(6-Cloro-piridazin-3-il)-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	B	A
	MS: 470.1/471.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.82 (t, J=8.1, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (t, J=10.1, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.78 (d, J=4.9, 1H), 6.26 (d, J=4.6, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H).			
50		Dimetilamida de ácido 6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazina-3-carboxílico	C	D	A
	MS: 523.2/525.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) ppm = 9.15 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.7, 1H), 7.79 (d, J=7.4, 1H), 7.65 (d, J=8.7, 1H), 7.56 (dd, J=9.3, 3.3, 1H), 7.36 (d, J=9.0, 1H), 7.27 (d, J=2.5, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)			
51		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-metanol	A	A	B

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 475.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.5, 1H), 7.92 (t, J=8.1, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (t, J=10.1, 1H), 7.35 (d, J=9.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.75 (d, J=4.9, 1H), 6.10 (d, J=4.7, 1H), 3.78 (t, J=4.9, 4H), 3.45 (t, J=4.9, 4H)			
52		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	B	C	A
	MS: 448.2 (M+H ⁺); R _t 16.15 min, (HPLC, 2 x Chiralcel OJ-H, metanol)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.39 - 8.38 (m, 1H), 8.23 (d, J=1.3, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.30 (d, J=4.4, 1H), 5.88 (d, J=4.4, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46-3.42 (m, 4H)			
53		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	B	C	A
	MS: 448.2 (M+H ⁺); R _t 19.06 min, (HPLC, 2 x Chiralcel OJ-H, metanol)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.39 - 8.38 (m, 1H), 8.23 (d, J=1.3, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.30 (d, J=4.4, 1H), 5.88 (d, J=4.4, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			

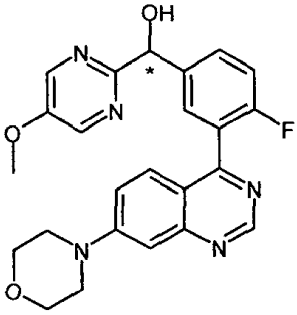
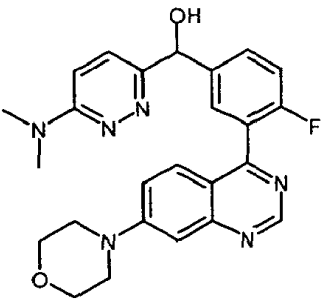
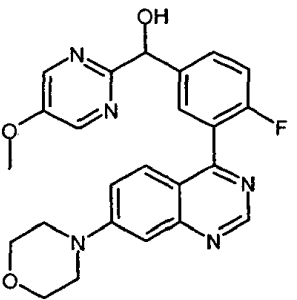
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
54		(3-Cloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	B
	MS: 452.1/453.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.69 (d, J=2.4, 1H), 8.46 (d, J=2.4, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=5.7, 1H), 6.23 (d, J=5.7, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			
55		Ácido 6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazin-3-carboxílico	B	D	A
	MS: 496.1/498.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.7, 1H), 7.99 (d, J=8.7, 1H), 7.87 (d, J=7.6, 1H), 7.71 (d, J=9.5, 1H), 7.55 (qd, J=9.4, 2.7, 2H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 7.08 - 6.66 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H)			
56		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-metanol (Ena 2)	B	B	C

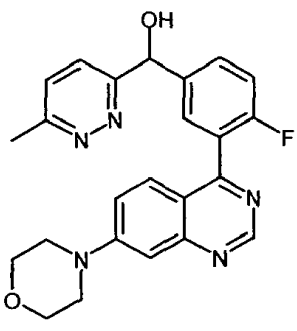
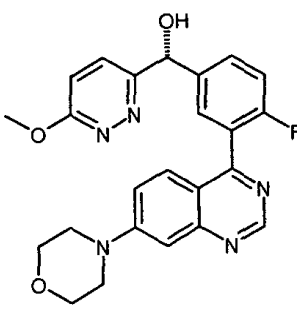
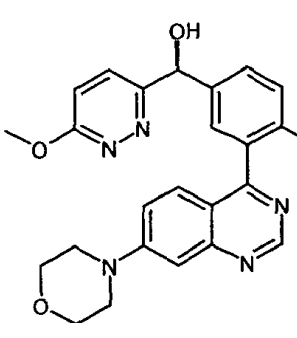
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 491.1/493.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R _t 13.59min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
57		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-metanol (Ena 1)	A	A	C
	MS: 491.1/493.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 3.87min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
58		Éster metílico de ácido 6-[[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazin-3-carboxílico	B	C	A
	MS: 510.1/512.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.7, 1H), 8.01 (d, J=8.7, 1H), 7.86 (d, J=7.6, 1H), 7.70 (d, J=9.5, 1H), 7.55 (qd, J=9.4, 2.8, 2H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			

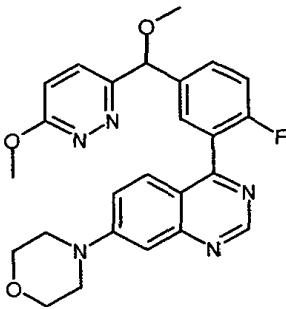
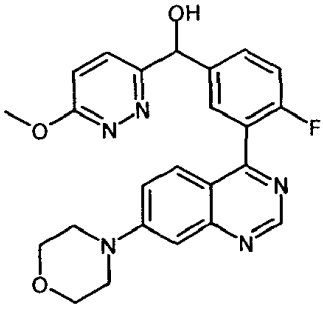
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
59		6-[[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	A	B	B
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:45)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.55 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.49 (d, J=9.6, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.95 (d, J=9.6, 1H), 6.68 (d, J=4.8, 1H), 5.90 (d, J=3.6, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 4H), 3.61 - 3.58 (m, 3H), 3.45 (s, 4H)			
60		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	C	B	B
	MS: 448.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.39 - 8.38 (m, 1H), 8.23 (d, J=1.3, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.30 (d, J=4.4, 1H), 5.88 (d, J=4.4, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			
61		[4-metoxi-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	D	D	A

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 460.2 (M+H ⁺)				
62		Amida de ácido 6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-piridazin-3-carboxílico	B	B	A
	MS: 495.1/497.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)				
		1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.7, 1H), 8.00 (d, J=8.7, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.69 (d, J=9.5, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.2, 1H), 6.84 (d, J=5.0, 1H), 6.42 (d, J=5.0, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
63		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-metanol	A	B	C
	MS: 491.1/493.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)				
		1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 8.11 (dd, J=9.4, 0.7, 1H), 8.00 (d, J=7.7, 1H), 7.77 (d, J=1.2, 1H), 7.70 (d, J=9.5, 1H), 7.61 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.55 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.30 (d, J=9.5, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.81 (d, J=4.5, 1H), 6.15 (d, J=4.2, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.44 (m, 4H)			

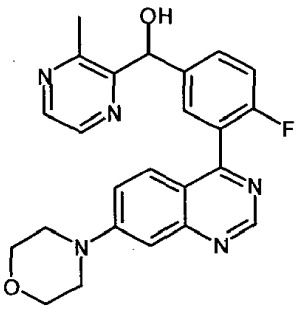
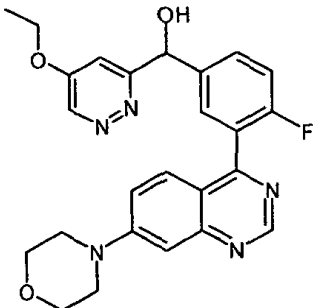
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
64		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-cloro-pirazin-2-il)-metanol	B	A	C
	MS: 486.1/488.1/490.0 (M+H ⁺) (Cl ₂ Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:63:11)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.4, 1H), 8.49 (d, J=2.4, 1H), 8.00 (d, J=7.7, 1H), 7.66 (d, J=9.5, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.4, 1H), 6.70 (d, J=6.0, 1H), 6.42 (d, J=6.0, 1H), 3.81 - 3.76 (rr 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H)			
65		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-3-il-metanol	C	B	A
	MS: 418.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (dd, J=4.9, 1.7, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.7, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.56 (d, J=4.3, 1H), 6.12 - 6.09 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H)			
66		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-metanol (Ena 2)	C	D	A
	MS: 448.1 (M+H ⁺); R _t 53.23 min, (HPLC, Chiralpak AD-H, Etanol)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.06 (d, J=5.5, 1H), 5.86 (d, J=5.5, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.45 - 3.43 (m, 4H)			

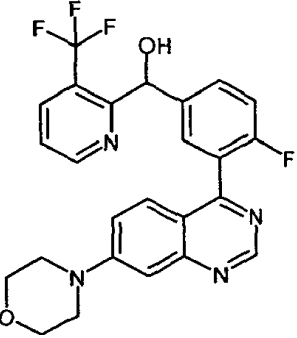
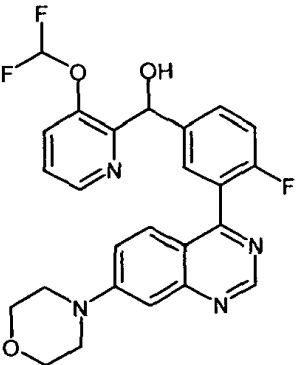
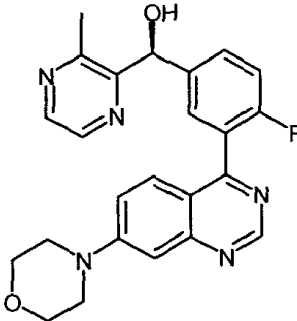
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
67		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-metanol (Ena 1)	C	C	A
	MS: 448.1 (M+H ⁺); R _t 45.79 min, (HPLC, Chiralpak AD-H, Etanol)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.06 (d, J=5.5, 1H), 5.86 (d, J=5.5, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.45 - 3.43 (m, 4H)			
68		(6-dimetilamino-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	C	A
	MS: 461.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J=9.4, 1H), 6.27 (d, J=4.4, 1H), 5.93 (d, J=4.4, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 3.06 (s, 6H)			
69		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-metanol	B	C	A
	MS: 448.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.06 (d, J=5.5, 1H), 5.86 (d, J=5.5, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.45 - 3.43 (m, 4H)			

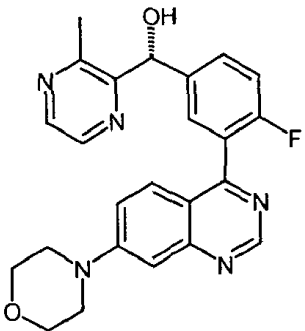
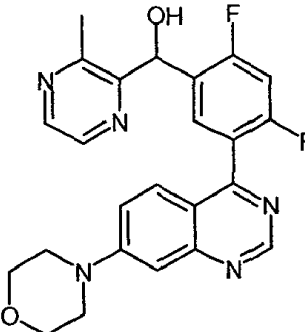
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
70		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metil-piridazin-3-il)-metanol	B	B	A
	MS: 432.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.50 (d, J=4.0, 1H), 6.07 (d, J=3.8, 1H), 3.77 (t, J=5.9, 3.9, 4H), 3.44 (t, J=4.9, 4H), 2.58 (s, 3H)			
71		(R)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	B	A
	MS: 448.1 (M+H ⁺); R _t 24.02 min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 15 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.70 (d, J=9.2, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.48 (d, J=4.4, 1H), 6.02 (d, J=4.4, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H)			
72		(S)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	B	A

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 448.1 (M+H ⁺); R _t 19.10 min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 15 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.48 (d, J=4.4, 1H), 6.02 (d, J=4.4, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			
73		4-{2-fluoro-5-[metoxi-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metil]-fenil}-7-morfolin-4-il-quinazolina	B	B	A
	MS: 462.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.69 (d, J=9.1, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.23 (d, J=9.2, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 3.36 (s, 3H)			
74		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	A	A
	MS: 448.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.51 - 6.45 (m, 1H), 6.04 - 6.00 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)			

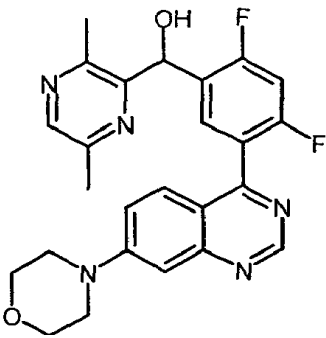
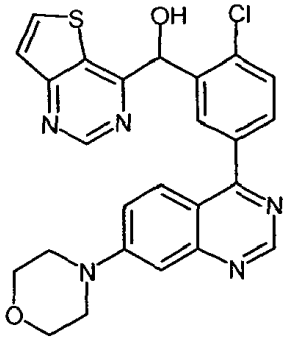
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
75		6-((4-fluoro-3-[7-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-quinazolin-4-il]-fenil)-hidroximetil)-2H-piridazin-3-ona	D		A
	MS: 460.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.88 - 12.84 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.14 (d, J=2.4, 1H), 6.87 (dd, J=9.8, 2.2, 1H), 6.42 (d, J=4.4, 1H), 5.68 - 5.64 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 3.69 (d, J=10.9, 2H), 3.54 (d, J=10.4, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 4H)			
76		6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il)-quinazolin-4-il]-fenil]-hidroximetil)-2H-piridazin-3-ona (Ena 2)	A	B	A
	MS: 434.1 (M+H ⁺); R _t 16.74 min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina) Ena 1 a este compuesto: Ejemplo 367	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.86 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.8, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.8, 1H), 6.44 (d, J=4.3, 1H), 5.70 - 5.62 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)			
77		(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il)-quinazolin-4-il]-fenil]-metanol	B	A	C

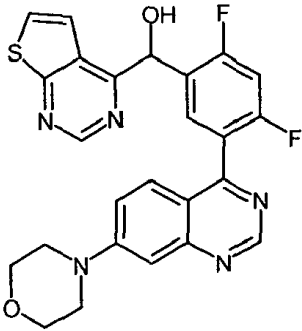
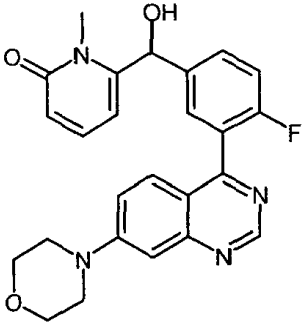
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 469.1/471.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:31)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.65 (d, J=4.7, 1H), 6.33 (d, J=4.7, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)			
78		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	B	A	B
	MS: 432.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.28 (d, J=5.5, 1H), 6.08 (d, J=5.4, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 3H)			
79		(5-Etoxi-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	D	C	B
	MS: 462.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.84 (d, J=2.9, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.9, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.52 (d, J=4.5, 1H), 6.04 (d, J=4.5, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 1.34 (t, J=6.9, 3H).			

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
80		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol	B	B	A
	MS: 485.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.20 (dd, J=8.1, 1.6, 1H), 7.63 (dd, J=6.9, 2.3, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.38 (dd, J=9.9, 8.6, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.32 (d, J=6.3, 1H), 6.12 (d, J=6.0, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			
81		(3-difluorometoxi-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	A
	MS: 483.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.46 (dd, J=4.6, 1.3, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, J=8.3, 4.6, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 3H), 6.14 - 6.07 (m, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			
82		(S)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	C	B	A

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 432.2 (M+H ⁺); R _t 12.50min (SFC, ChiralPak AD-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 4H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.31 (d, J=5.5, 1H), 6.09 (d, J=5.4, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).			
83		(R)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A
	MS: 432.1 (M+H ⁺); R _t 19.51min (SFC, ChiralPak	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 4H), 7.43 - 7.34 (m,			
	AD-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H), 7.19 (s, 1H), 6.28 (d, J=5.5, 1H), 6.08 (d, J=5.4, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).			
84		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	B	A	B
	MS: 450.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.5, 1H), 8.39 (dd, J=2.5, 0.8, 1H), 7.89 (t, J=8.2, 1H), 7.61 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.40 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.39 - 6.35 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H), 2.67 (s, 3H).			

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
85		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	A	B	B
	MS: 450.2 (M+H ⁺); R _t 3.45min (SFC, ChiralPak AD-H, CO ₂ / 30 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
86		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	A	A	A
	MS: 450.2 (M+H ⁺) ; R _t 5.60min (SFC, ChiralPak AD-H, CO ₂ / 25 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
87		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-4-il)-metanol	A	A	B

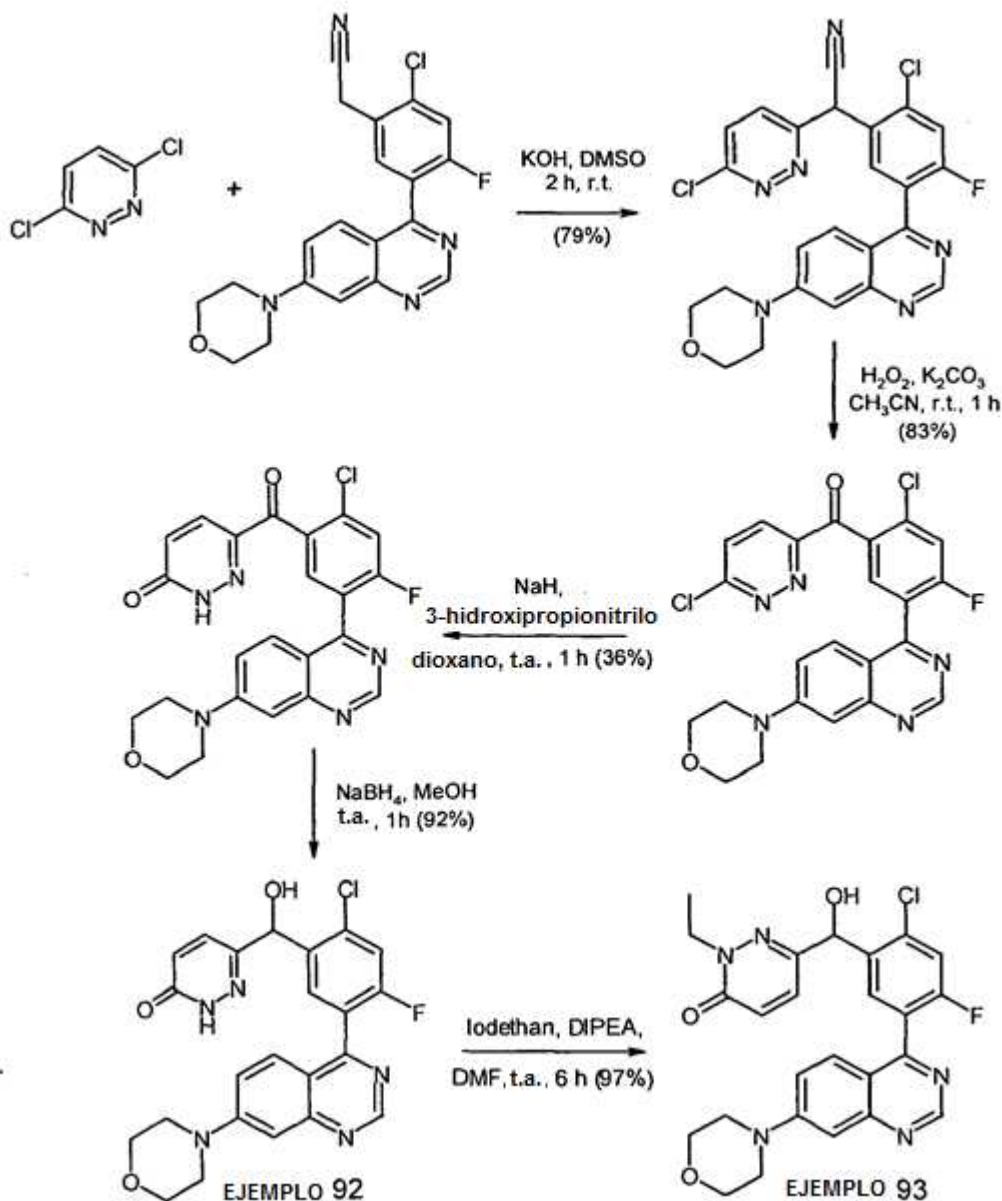
Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 448.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.13 (d, J=6.1, 1H), 6.07 (d, J=6.2, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H).			
88		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	B
	MS: 464.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88 (t, J=8.2, 1H), 7.61 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.42 (t, J=10.2, 1H), 7.23 (d, J=2.4, 1H), 6.31 (d, J=5.9, 1H), 6.22 (d, J=5.6, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).			
89		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	B	A	C
	MS: 490.1/492.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:43)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.6, 1H), 7.89 (d, J=2.1, 1H), 7.76 (d, J=9.4, 1H), 7.73 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.69 (d, J=8.2, 1H), 7.62 (d, J=5.6, 1H), 7.47 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.47 (d, J=4.9, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 4H).			

Ejemplo	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
90		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	A
	MS: 492.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.6, 1H), 7.76 (t, J=8.0, 1H), 7.61 (d, J=5.6, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.20 - 7.17 (m, 2H), 6.32 (d, J=4.7, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			
91		6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-1-metil-1H-piridin-2-ona	A	A	A
	MS: 447.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (dd, J=9.1, 6.9, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.52 (d, J=5.3, 1H), 6.36 (dd, J=9.1, 1.4, 1H), 6.25 (dd, J=7.0, 1.4, 1H), 5.94 (d, J=5.1, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 3.38 (s, 3H).			

Ejemplos 92 y 93:

3-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)fenil]-hidroxi-metil]-1H-piridazin-6-ona (92)

6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-etil-2H-piridazin-3-ona (93)



5

[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)fenil]-(6-clorpiridazin-3-il)metanona, a partir de 2,6-diclorpiridazin y 2-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)fenil]acetonitrilo, así como 3-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)fenil]-hidroxi-metil]-1H-piridazin-6-ona (Ejemplo 92) fueron preparados de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos en los ejemplos 1 y 2.

Preparación de 3-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)benzoil]-1H-piridazin-6-ona de [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)fenil]-(6-clorpiridazin-3-il)metanona:

10

[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)fenil]-(6-clorpiridazin-3-il)metanona (2,0 g, 4,13 mmol) fue disuelta en 1,4-dioxano (80 ml, max. 0,005% agua) bajo una atmósfera de argón. A continuación, se agregó 3-hidroxipropionitrilo (570 μl ml, 8,27 mmol) e hidruo de sodio (60% de dispersión en aceite de parafina) (215 mg; 5,37 mmol) (generación de gas). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción fue diluida cuidadosamente con agua (100 ml) y neutralizada con ácido clorhídrico (1,0 M). La fase acuosa fue extraída a continuación dos veces con acetato de etilo (de a 200 ml). Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio; a continuación, fueron secadas sobre sulfato de sodio,

15

filtradas y concentradas en el evaporador giratorio hasta secarse. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash de columna (diclorometano / 0-10 % en volumen de etanol, CombiFlash Rf 200), en cuyo caso

se obtuvo 3-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-quinazolin-4-il)benzoil]-1H-piridazin-6-ona (695 mg, 1,47 mmol, MS: 466,1/468,1 [M+H⁺], 36% de rendimiento) en forma de sólido.

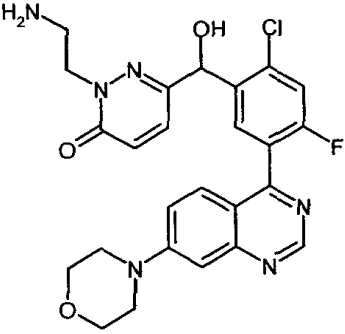
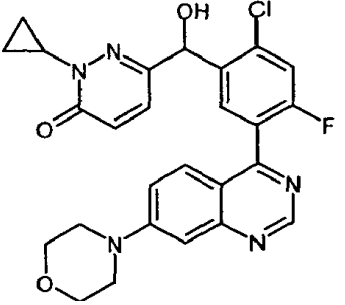
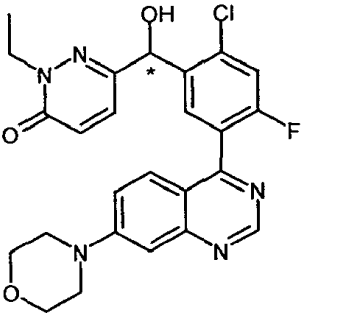
5 Preparación de 6-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-etil-2H-piridazin-3-ona (Ejemplo 93) de 3-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)fenil]-hidroxi-metil]-1H-piridazin-6-ona (Ejemplo 92):

10 3-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)fenil]-hidroxi-metil]-1H-piridazin-6-ona (150 mg; 0,316 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). A continuación, se agregaron yodoetano (52 µl, 0,632 mmol) y carbonato de potasio (132 mg, 0,947 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 6 h a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción fue decantada sobre agua (100 ml). La fase acuosa fue extraída a continuación dos veces con acetato de etilo (de a 100 ml). Las fases orgánicas unidas fueron lavadas posteriormente con agua (40 ml), después se secaron sobre sulfato de sodio se filtraron y se concentraron hasta secarse al vacío. El residuo fue suspendido en acetona y extraído. La torta de filtro fue secada a alto vacío a temperatura ambiente, en cuyo caso fue obtenida 6-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-etil-2H-piridazin-3-ona (Ejemplo 93, 157 mg, 0,31 mmol, MS: 496.1/498.1 [M+H⁺], 97 % de rendimiento) en forma de sólido.

15 Compuestos, que fueron preparados de manera correspondiente al Ejemplo 93, se encuentran en la siguiente tabla 2.

Tabla 2 compuestos de la fórmula (I)

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.11 hERG] [
92		3-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolino-quinazolin-4-il)fenil]-hidroxi-metil]-1H-piridazin-6-ona	A	A	A
	MS: 468.1/470.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 12.89 (d, J=2.4, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (d, J=9.8, 1H), 7.21 (d, J=2.2, 1H), 6.90 (dd, J=9.8, 2.3, 1H), 6.61 (d, J=5.1, 1H), 5.89 (d, J=5.1, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.44 (m, 4H)			
93		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolino-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-etil-2H-piridazin-3-ona	B	A	C
	MS: 496.1/498.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.13 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (d, J=9.6, 1H), 7.22 (d, J=2.3, 1H), 6.92 (d, J=9.6, 1H), 6.61 (d, J=4.8, 1H), 5.90 (d, J=4.8, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.81 -			

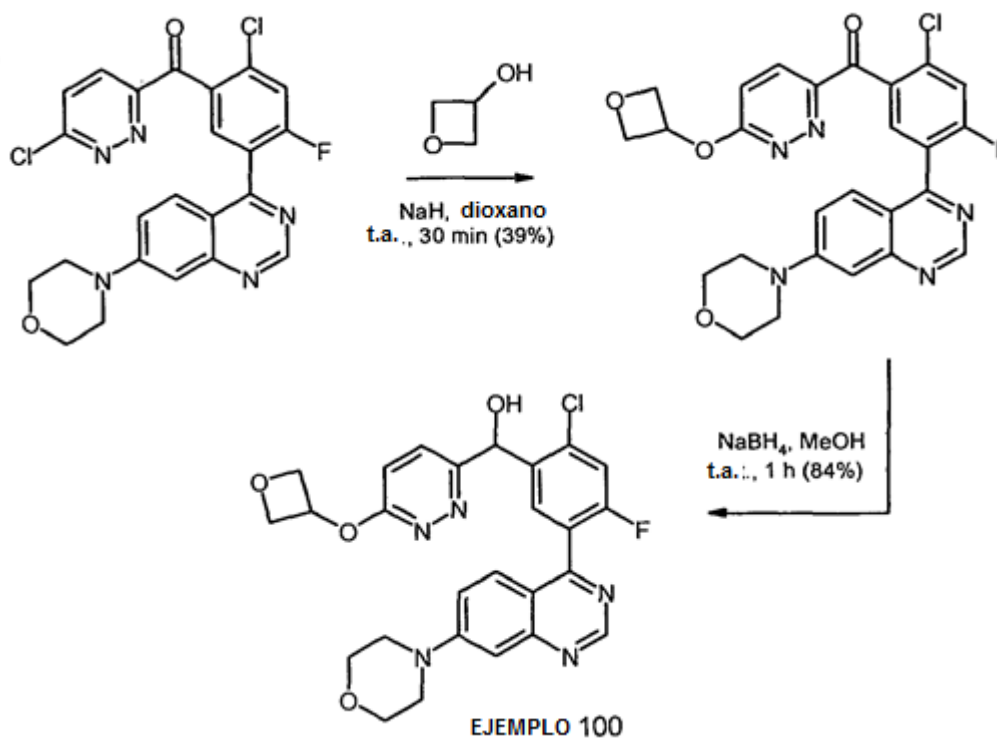
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG] [
		3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 1.20 (t, J=7.2, 3H)			
94		2-(2-Amino-etil)-6-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2H-piridazin-3-ona	C	D	A
	MS: 511.1/513.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.7, 1H), 7.21 (d, J=2.2, 1H), 6.94 (d, J=9.6, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 2.88 (t, J=6.6, 2H)			
95		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona	C	B	A
	MS: 508.1/510.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (400 MHz, metilencloruro-d2) ppm = 9.04 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.6, 1H), 7.49 (dd, J=9.3, 3.5, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.74 (d, J=9.6, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.39 - 3.31 (m, 4H), 0.98 - 0.82 (m, 4H)			
96		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-etil-2H-piridazin-3-ona (Ena 2)	C	B	A

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG] [
	MS: 496.2/498.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R _t 4.59min (SFC, Chiracel OJ-H, CO ₂ /20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
97		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-etil-2H-piridazin-3-ona (Ena 1)	A	B	A
	MS: 496.2/498.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 3.00min (SFC, Chiracel OJ-H, CO ₂ /20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
98		2-(3-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-acetamida	B	D	A
	MS: 525.1/527.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.67 (d, J=9.5, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (d, J=9.6, 1H), 6.62 (d, J=4.8, 1H), 5.89 (d, J=4.8, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
99		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2-(2-hidroxi-etil)-2H-piridazin-3-ona	B	B	A

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.11 hERG] [
	<p>MS: 512.2/514.2 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)</p>	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 9.13 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (d, J=9.6, 1H), 7.22 (d, J=2.3, 1H), 6.92 (d, J=9.6, 1H), 6.61 (d, J=4.8, 1H), 5.90 (d, J=4.8, 1H), 4.75 (t, J=5.8, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.65 (q, J=6.2, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 4H)</p>			

Ejemplo 100:

[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridazin-3-il]-metanol (100)



- 5 [2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-clorpiridazin-3-il]-metanona (700 mg, 1,30 mmol) y oxetan-3-ol(112 mg, 1,43 mmol) se cargaron previamente en forma disuelta en 1,4-dioxano (25 ml, max. 0,005% agua) en una atmósfera de argón. A continuación, se agregó hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite de parafina, 62 mg, 1,56 mmol) (generación de gas).

5 La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Después de finalizar la reacción, fue diluida cuidadosamente con agua (80 ml) y neutralizada con ácido clorhídrico (1,0 M). La fase acuosa fue extraída a continuación dos veces con acetato de etilo (de a 80 ml). Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con agua (20 ml), después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta secarse en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash de columna (diclorometano / 0-10 % en volumen de etanol, CombiFlash Rf 200), en cuyo caso se obtuvo [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)fenil]-[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]metanona (264 mg, 0,506 mmol, 522,2 [M+H⁺]), 39% de rendimiento) en forma de sólido.

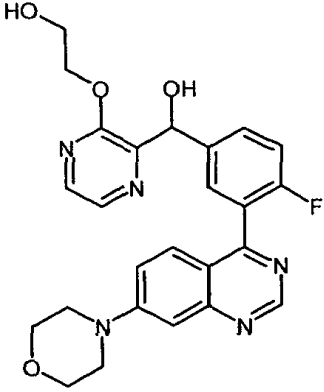
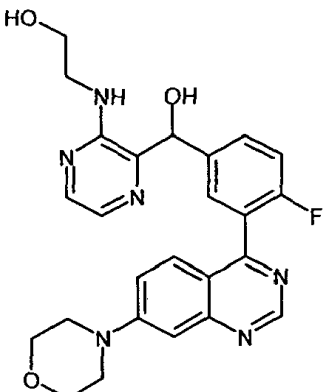
10 [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridazin-3-il]-metanol (Ejemplo 100) fue preparado a partir de [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)fenil]-[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]metanona de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos en los ejemplos 1 y 2.

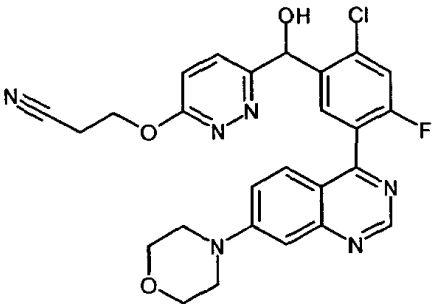
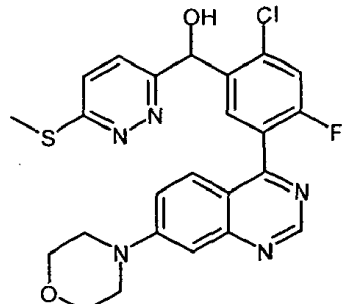
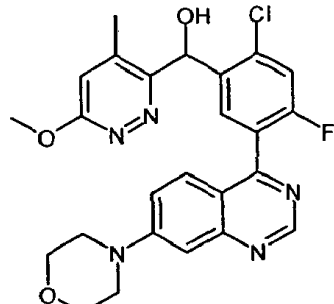
Compuestos que fueron preparados de manera correspondiente al Ejemplo 100 se encuentran en la siguiente tabla 3.

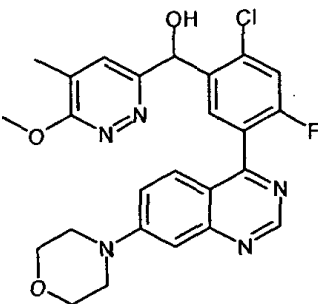
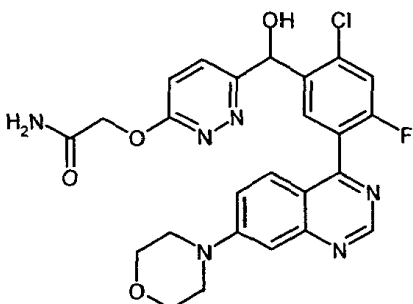
Tabla 3: Compuestos de la fórmula (I)

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.11 hERG]
100		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridazin-3-il]-metanol	A	A	C
	MS: 524.2/526.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7, 1H), 7.77 (d, J=9.2, 1H), 7.66 (d, J=9.4, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.32 (d, J=9.2, 1H), 7.21 (d, J=2.3, 1H), 6.63 (d, J=4.8, 1H), 6.22 (d, J=4.8, 1H), 5.69 (p, J=5.7, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
101		2-(6-([2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil)-piridazin-3-iloxi)-propionitrilos	A	A	C
	MS: 521.2/523.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (d, J=2.7, 1H), 7.93 (dd, J=11.2, 7.7, 1H), 7.84 (dd, J=16.3, 9.2, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.38 (dd, J=9.1, 3.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.71 (dd, J=10.3, 5.0, 1H), 6.28 (dd, J=9.5, 5.0, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 1.76 - 1.70 (m, 3H)			

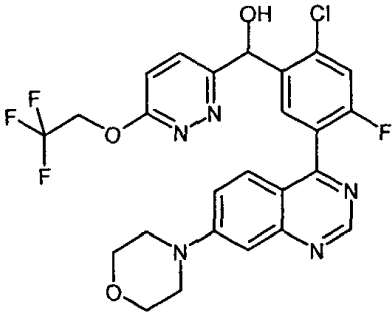
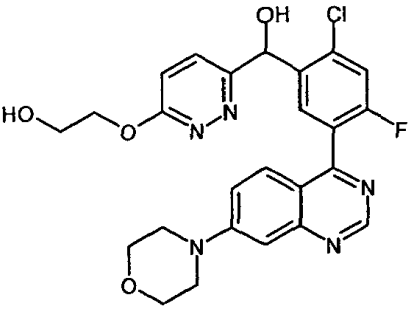
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
102		2-(6-{{[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil}-piridazin-3-iloxi)-propionitrilos (eluito 1)	A	A	B
	MS: 543.0/545.0 (M+Na ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 4.09min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ /20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	Véase también mezcla de diaestereoisómeros			
103		2-(6-{{[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil}-piridazin-3-iloxi)-propionitrilos (eluito 3)	D	D	A
	MS: 521.1/523.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38) ; R _t 6.68min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ /20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	s.a. Mezcla de diaestereoisómeros			
104		2-(6-{{[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil}-piridazin-3-iloxi)-propionitrilos (eluito 2)	C	B	B
	MS: 521.1/523.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t	s.a. Mezcla de diaestereoisómeros			

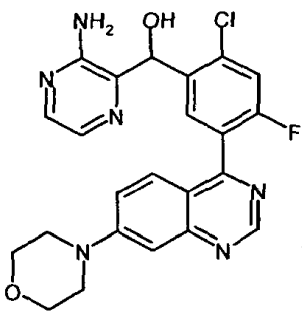
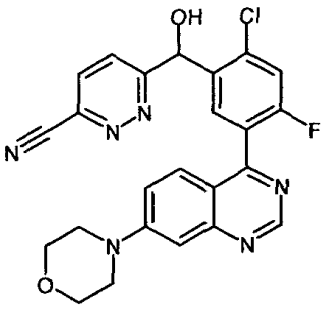
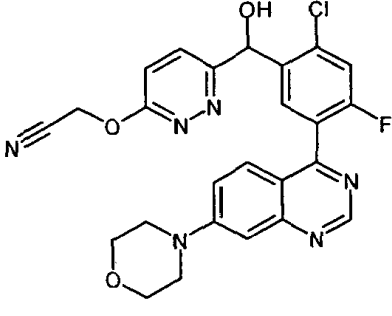
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	5.12 min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)				
105		2-(3-([4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil)-pirazin-2-iloxi)-etanol	C	D	A
	MS: 478.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.8, 1H), 8.12 (d, J=2.8, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.14 (d, J=5.9, 1H), 6.00 (d, J=6.0, 1H), 4.86 (t, J=5.7, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			
106		2-(3-([4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil)-pirazin-2-ilamino)-etanol	C	C	B
	MS: 477.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.7, 1H), 7.67 (d, J=2.8, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 5.91 (d, J=4.2, 1H), 4.74 (t, J=5.1, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.60 - 3.45 (m, 8H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
107		3-(6-{{[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil}-piridazin-3-iloxi)-propionitrilo	B	B	A
	MS: 521.2/523.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.7, 1H), 7.67 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.99 (d, J=9.6, 1H), 6.67 (d, J=4.9, 1H), 5.92 (d, J=4.9, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 2H)			
108		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metilsulfanil-piridazi n-3-il)-metanol	B	A	B
	MS: 498.1/500.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:47)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.7, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H), 2.61 (s, 3H)			
109		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-4-metil-piridazin-3-il)-metanol	D	C	A

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 518.2/520.2 (M+Na ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.8, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.23 (d, J=2.5, 1H), 7.10 (d, J=1.1, 1H), 6.42 (d, J=6.4, 1H), 6.25 (d, J=6.3, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 2.49 - 2.46 (m, 3H)			
110		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-5-metil-piridazin-3-il)-metanol	C	B	C
	MS: 496.1/498.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.8, 1H), 7.66 (d, J=9.6, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.54 (d, J=4.9, 1H), 6.18 (d, J=4.9, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 2.17 (d, J=1.0, 3H)			
111		2-(6-([2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil)-piridazin-3-iloxi)-acetamida	B	C	A
	MS: 525.2/527.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.7, 1H), 7.74 (d, J=9.1, 1H), 7.66 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.27 (d, J=9.1, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.63 (d, J=5.0, 1H), 6.23 (d, J=5.0, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
112		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridazin-3-il]-metanol	A	B	B
	MS: 526.2/528.3 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.67 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.61 (d, J=5.0, 1H), 6.23 (d, J=5.0, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 3.29 (s, 3H)			
113		Ácido (6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazin-3-iloxi)-acético	B	D	A
	MS: 526.2/528.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 12.91 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.7, 1H), 7.75 (d, J=9.1, 1H), 7.66 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.31 (d, J=9.1, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
114		Éster metílico de ácido (6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazin-3-iloxi)-acético	B	D	A

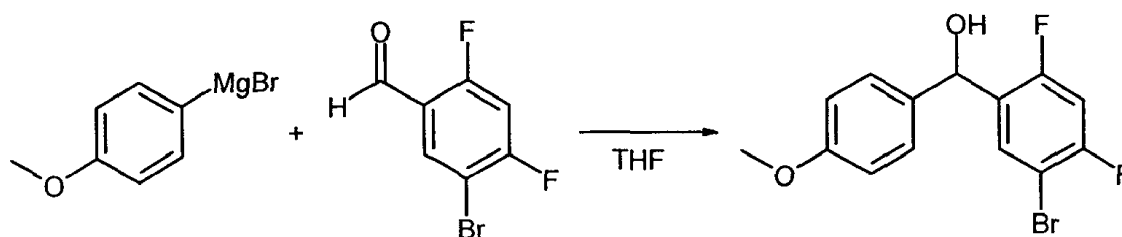
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 540.2/542.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.7, 1H), 7.77 (d, J=9.1, 1H), 7.67 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.3, 3.2, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (d, J=9.1, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 4H)			
115		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridazin-3-il]-metanol	B	B	C
	MS: 550.2/552.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7, 1H), 7.81 (d, J=9.2, 1H), 7.66 (d, J=9.5, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (d, J=9.1, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.72 (d, J=5.0, 1H), 6.26 (d, J=4.5, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H)			
116		2-(6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazin-3-iloxi)-etanol	A	B	A
	MS: 512.2/514.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.60 (d, J=5.0, 1H), 6.22 (d J=5.0, 1H), 4.84 (t, J=5.5, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.74 (q, J=5.4, 2H), 3.48 - 3.43 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
117		(3-Amino-pirazin-2-il)-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	B	B
	MS: 467.1/469.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.8, 1H), 7.87 (d, J=2.7, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 4H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.41 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 4H)			
118		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazine-3-carbonitrilos	B	B	B
	MS: 477.0/479.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.7, 1H), 8.13 (d, J=8.7, 1H), 7.86 (d, J=7.6, 1H), 7.71 (d, J=9.5, 1H), 7.55 (qd, J=9.4, 2.7, 2H), 7.21 (d, J=2.3, 1H), 6.96 (d, J=4.9, 1H), 6.43 (d, J=4.9, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
119		(6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-piridazin-3-iloxi)-acetónitrilos	A	A	B

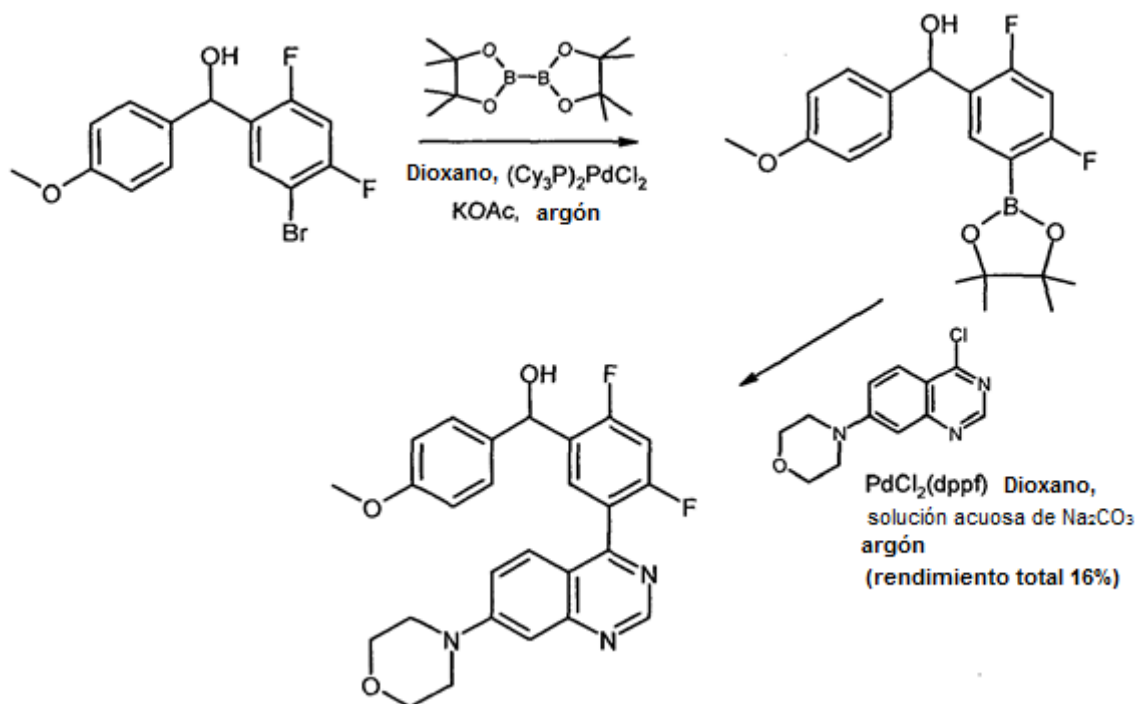
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 507.1/509.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.7, 1H), 7.85 (d, J=9.2, 1H), 7.67 (d, J=9.5, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.40 (d, J=9.1, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.72 (d, J=5.0, 1H), 6.28 (d, J=4.8, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			

Ejemplos 120, 121 y 122:

[2,4-Difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metoxi-fenil)-metanol (Ejemplo 120)

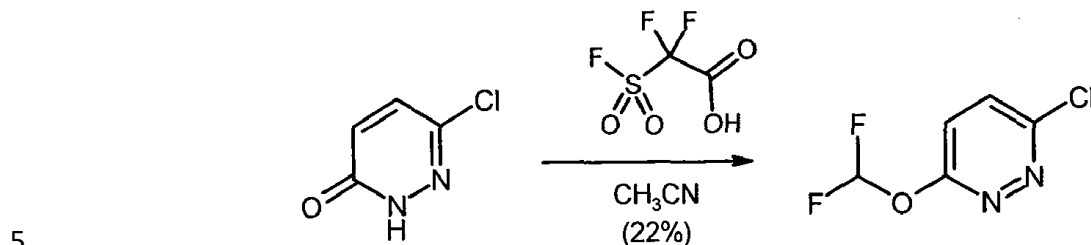


- 5 En un matraz de tres cuellos calentado, con termómetro interno, entrada de gas protector, septo y/de agitación fue cargado inicialmente 5-bromo-2,4-difluoro-benzaldehído (280 mg, 1.27 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). Gota a gota, lentamente, se agregó bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (1 M en THF, 1,39 ml, 1,39 mmol) a 5 °C y la solución de reacción fue agitada durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se puso agua (20 ml) en la solución de reacción. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas hasta secarse en el evaporador giratorio. Se obtiene (5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanol (530 mg, 1.61 mmol, MS: 353 [M+H⁺]) en forma de un producto crudo aceitoso que fue usado sin purificarse en la siguiente etapa de síntesis.
- 10

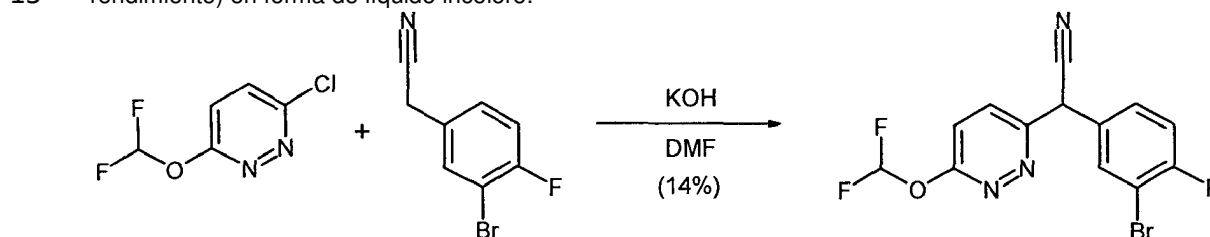


A partir de (5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanol fue preparado [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metoxi-fenil)-metanol (Ejemplo 120) de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos en los ejemplos 1 y 2.

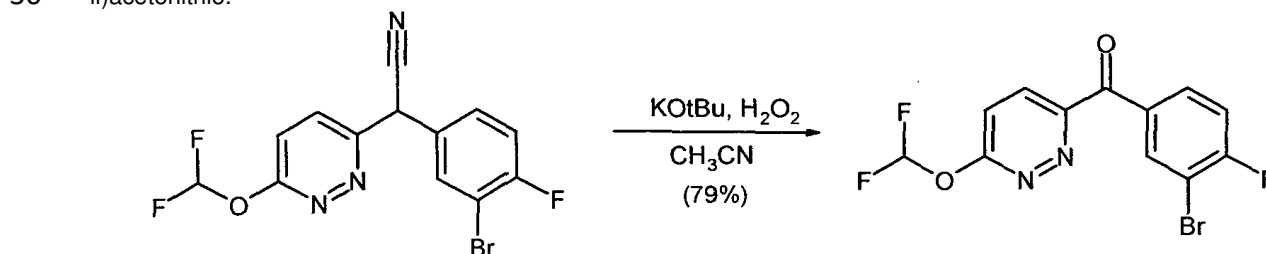
(6-Difluorometoxi-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ejemplo 121)



10 En un recipiente con barra de agitación se disolvieron 6-cloro-2H-piridazin-3-ona (944 mg, 7,23 mmol) y ácido difluoro-fluorosulfonil-acético (1,42 g, 7,96 mmol) en acetonitrilo (19 ml) y se agitaron durante 40 h a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción fue diluida con acetato de etilo (150 ml) y lavada sucesivamente con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y nuevamente con agua. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada hasta secarse en el evaporador giratorio. El residuo fue llevado a ciclohexano, filtrado nuevamente y el disolvente se retiró en el evaporador giratorio. El residuo obtenido fue purificado por medio de cromatografía flash de columna (gradiente ciclohexano/0-50% en volumen de acetato de etilo, CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio. Se obtuvo 3-cloro-6-(difluorometoxi)piridazina (285 mg, 1,58 mmol, MS: 181,0/183,1[M+H⁺]), 22% de rendimiento) en forma de líquido incoloro.

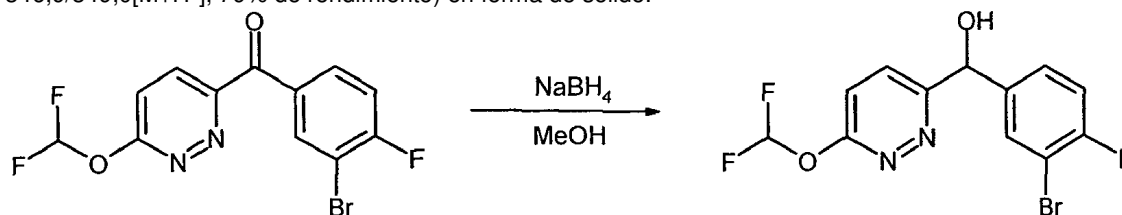


20 En un recipiente de vidrio con barra de agitación fue suspendido polvo de hidróxido de potasio (603 mg, 10,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) seca y fue agitada durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó gota a gota (3-bromo-4-fluoro-fenil)-acetonitrilo (1,0 g, 4,67 mmol), disuelto en N,N'-dimetilformamida (1,3 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Después se adicionó por porciones (5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanol (506 mg, 2,80 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h bajo una atmósfera protectora de argón, libre de oxígeno, a 50°C. La mezcla de reacción se puso en una mezcla de agua (50 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (35 ml) y fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas hasta secarse en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de columna RP (gradiente agua/acetonitrilo con 0,1 % en volumen de ácido fórmico, CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio. Se obtiene (3-bromo-4-fluoro-fenil)-(6-difluorometoxi-piridazin-3-il)-acetonitrilo (146 mg, 0,41 mmol, MS: 358,0/360,0[M+H⁺], 14% de rendimiento) en forma de líquido. Como subproducto se produce 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-(6-clorpiridazin-3-il)acetonitrilo.



35 (3-Bromo-4-fluoro-fenil)-(6-difluorometoxi-piridazin-3-il)-acetonitrilo (146 mg, 0,41 mmol) fue disuelto en acetonitrilo (4 ml) seco. A continuación, se agregó ter-butolato de potasio (43,6 mg, 0,388 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 25 min a temperatura ambiente. Después la solución de reacción fue enfriada en un baño de hielo a 0°C, se agregó gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 92 µL, 0,90 mmol) y la mezcla de reacción primero fue agitada por otros 25 min a 0°C y luego fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Para el tratamiento la mezcla de reacción se puso en agua (40 ml) y fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas hasta secarse en el otro vapor. Se

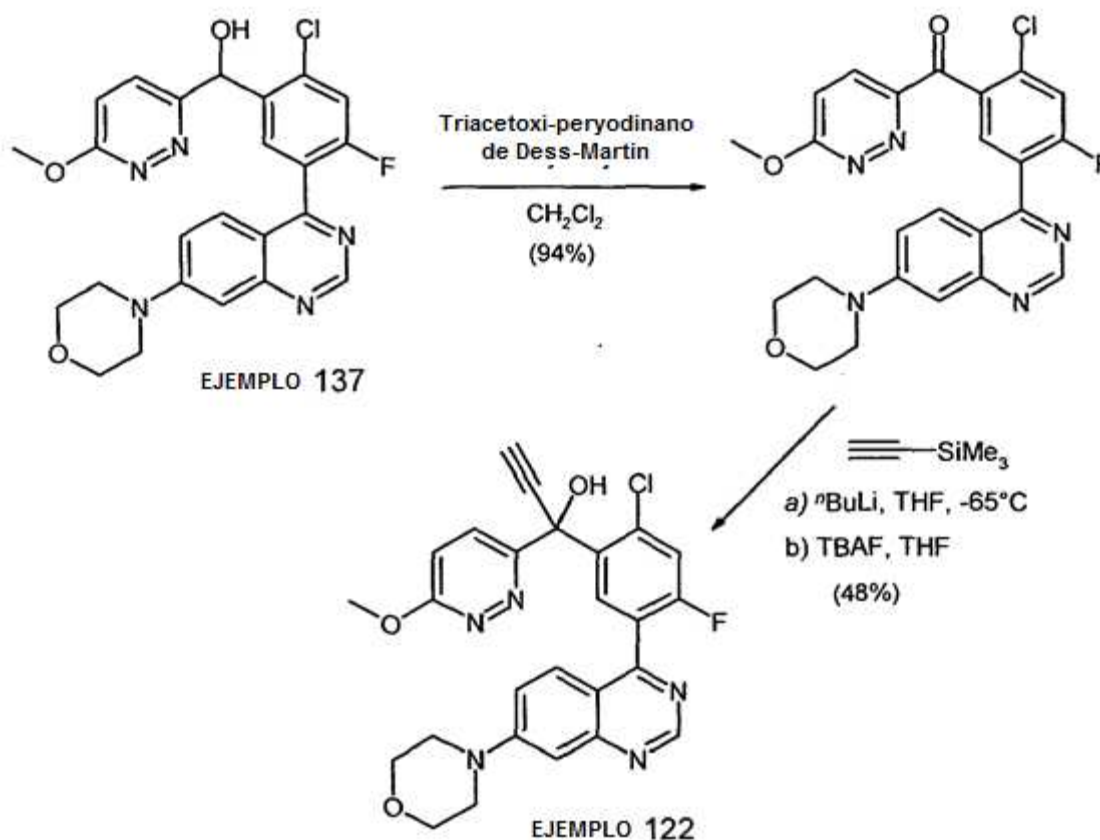
obtuvo (3-bromo-4-fluoro-fenil)-(6-difluorometoxi-piridazin-3-il)-metanona (113 mg, 0,32 mmol, MS: 346,9/349,0[M+H⁺], 79% de rendimiento) en forma de sólido.



- 5 (3-Bromo-4-fluoro-fenil)-(6-difluorometoxi-piridazin-3-il)-metanona (126 mg, 0,36 mmol) fue disuelta en metanol (4 ml). A continuación, se adicionó borohidruro de sodio (60,4 mg, 1,60 mmol) por porciones y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción fue diluida con solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y a continuación, fue extraída con acetato de etilo (30 ml) dos veces. Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas hasta secarse en el
- 10 rutavapor, en cuyo caso se obtuvo (3-bromo-4-fluoro-fenil)-(6-difluorometoxi-piridazin-3-il)-metanol (127 mg, MS: 349/351[M+H⁺]) como producto crudo en forma de un sólido, el cual fue usado sin más purificación para otras etapas de síntesis.

(6-Difluorometoxi-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ejemplo 121) fue obtenido de modo análogo al procedimiento de síntesis descrito para [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[4-metoxi-fenil]-metanol (Ejemplo 120).

- 15 1-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-prop-2-in-1-ol (Ejemplo 122)



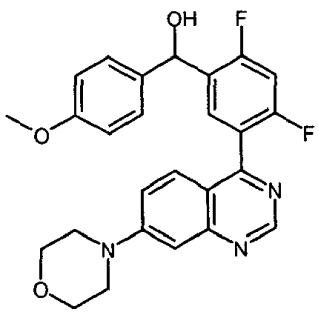
- 20 ([2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-metoxi-piridazin-3-il]-metanol (Ejemplo 137, 898 mg, 1,75 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml). A continuación, fue adicionado triacetoxi-peryodanano de Dess-Martin (al 15 % en diclorometano, 7,23 ml, 3,50 mmol). La suspensión de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Para el tratamiento fue adicionada agua (60 ml) y una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio. La fase acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo (de a 80 ml). Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), secada sobre sulfato de sodio, filtradas y el filtrado se concentró hasta

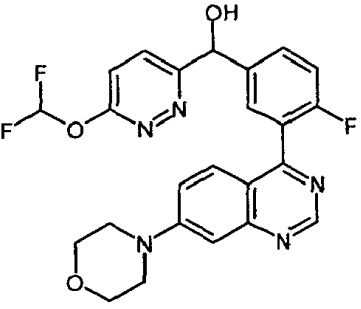
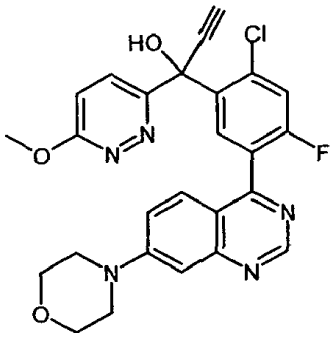
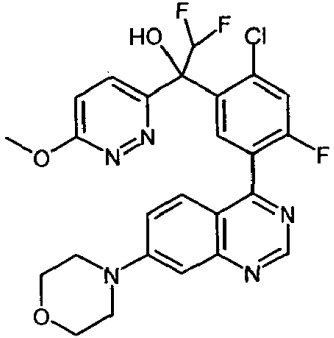
5 secarse al vacío, en cuyo caso se obtuvieron 2,1 g de un producto crudo en forma de un aceite. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash de columna (gradiente: diclorometano / 0-25% en volumen diclorometano-etanol 9:1, CombiFlash Rf 200), en cuyo caso se obtuvo [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanona (792 mg, 1,65 mmol, MS: 480,1/482,1 [M+H⁺], 94% de rendimiento) en forma de espuma.

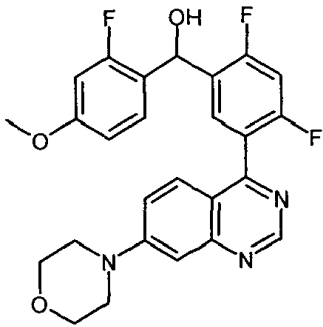
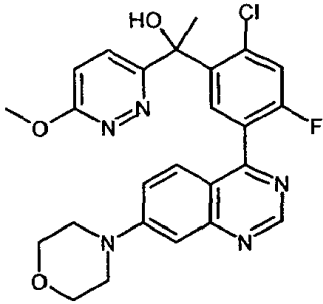
10 En un recipiente de vidrio con barra de agitación y termómetro interno fue cargado inicialmente bajo argón trimetilsililacetileno (179 μ L, 125 mg, 1,25 mmol) disuelto en tetrahidrofurano seco (3 ml). La solución de reacción fue enfriada a (-)20°C y gota a gota lentamente se agregó n-butil-litio (1,6 M en n-hexano, 781 μ l, 1,25 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante otros 30 min a (-)20°C. Después se enfrió la solución de reacción a (-)70°C y, a continuación, se agregó gota a gota [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanona (200 mg, 0.417 mmol) disuelta en tetrahidrofurano seco (6 ml). Durante 1 h la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó a (-)40°C. A continuación, se agregó agua (40 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica fue extraída dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas fueron secadas con sulfato de sodio, filtradas y concentradas hasta secarse al vacío. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano seco (4 ml) y se agregó fluoruro trihidrato de tetra-n-butilamonio (109 mg, 0,42 mmol). A continuación, se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después se retiraron los componentes volátiles de reacción en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado previamente por medio de cromatografía flash de columna (gradiente: diclorometano / 0-34% en volumen diclorometano-etanol 1:1, CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto fueron purificadas y los disolventes fueron retirados al vacío en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado finalmente por medio de cromatografía RP preparativa (Chromolith RP-18e 21.2x100 mm, flujo: 50 ml/min., longitud de onda: 220 nm). Los componentes volátiles del disolvente de las fracciones adecuadas fueron retirados mediante centrifuga al vacío (Genevac HT-12) y el producto de acetonitrilo/agua (1:3 fracciones en volumen) fue secado por congelamiento. Se obtuvo 1-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-prop-2-in-1-ol (Ejemplo 122, 102 mg, 0.20 mmol, MS: 506,1/508,1 [M+H⁺], 48% de rendimiento) en forma de sólido.

25 Compuestos que fueron preparados de modo correspondiente a los Ejemplos 120, 121 y 122, se encuentran en la siguiente tabla 4.

Tabla 4.: Compuestos de la fórmula (I)

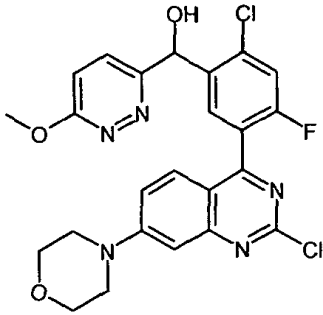
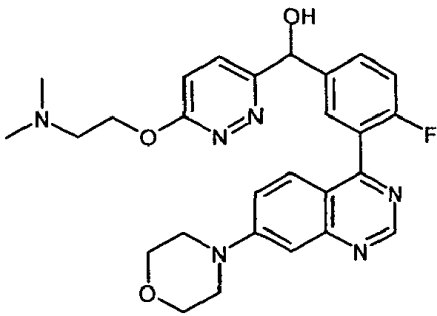
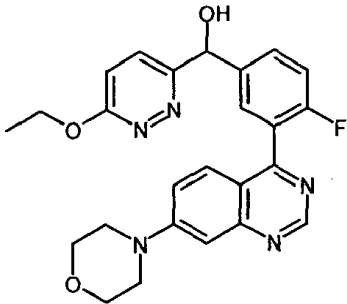
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.11 hERG]
120		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metoxi-fenil)-metanol	C	B	D
	MS: 464.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (t, J=9.1, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.18 (d, J=4.6, 1H), 6.14 (d, J=4.6, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
121		(6-difluorometoxi-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	B	B
	MS: 484.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.1, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.63 (d, J=4.4, 1H), 6.10 (d, J=4.4, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)			
122		1-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-prop-2-in-1-ol	C	B	C
	MS: 506.1/508.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.16 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.7, 1H), 7.96 (d, J=9.2, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, J=9.2, 1H), 7.23 (d, J=2.5, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.50 - 3.44 (m, 4H)			
123		1-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2,2-difluoro-1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-etanol	C	D	A

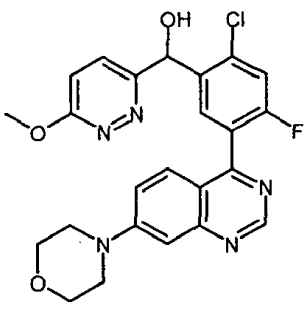
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 532.1/534.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.15 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.7, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 6.96 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 4H).			
124		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-metanol	C	B	D
	MS: 582.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.70 (t, J=8.8, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.25 (t, J=9.2, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 6.82 (dd, J=8.6, 2.5, 1H), 6.74 (dd, J=12.6, 2.5, 1H), 6.34 (d, J=4.6, 1H), 6.28 (d, J=4.6, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 7H), 3.49 - 3.41 (m, 4H)			
125		1-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-etanol	B	D	B
	MS: 496.1/498.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.15 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.9, 1H), 7.67 (dd, J=9.4, 3.4, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.23 (d, J=2.5, 1H), 7.18 (d, J=9.2, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.45 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
126		[2-Cloro-4-fluoro-5-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 2)	A	A	C
	MS: 488.1/490.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39); R _t 16.85min (SFC, Chiracel OD-H, CO ₂ /15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.90 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.9, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.66 (d, J=10.0, 1H), 7.22 (d, J=9.2, 1H), 6.62 (d, J=4.9, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.22 (d, J=4.9, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 4H)			
127		[2-Cloro-4-fluoro-5-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 1)	B	C	C
	MS: 488.1/490.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40); R _t 14.73min (SFC, Chiracel OD-H, CO ₂ /15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.90 (s, 1H), 8.00(d, J=7.9, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.66 (d, J=10.0, 1H), 7.22 (d, J=9.1, 1H), 6.61 (d, J=5.0, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.21 (d, J=4.9, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 4H)			
128		[2-Cloro-4-fluoro-5-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	B	B
	MS: 488.1/490.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.90 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.9, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.66 (d, J=10.0, 1H), 7.22 (d, J=9.1, 1H), 6.61 (d, J=4.9, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.22 (d, J=4.9, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.44 - 3.40 (m, 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
129		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 2)	C	C	B
	MS: 466.2 (M+H ⁺); R _t 4.13 min, (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ /18 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
130		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 1)	A	A	A
	MS: 466.2 (M+H ⁺); R _t 2.79 min, (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ /18 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
131		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	B	B	B
	MS: 466.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.83 (t, J=8.1, 1H), 7.75 (d, J=9.2, 1H), 7.56 (qd, J=9.4, 2.8, 2H), 7.45 (t, J=10.1, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.59 - 6.57 (m, 1H), 6.20 - 6.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			

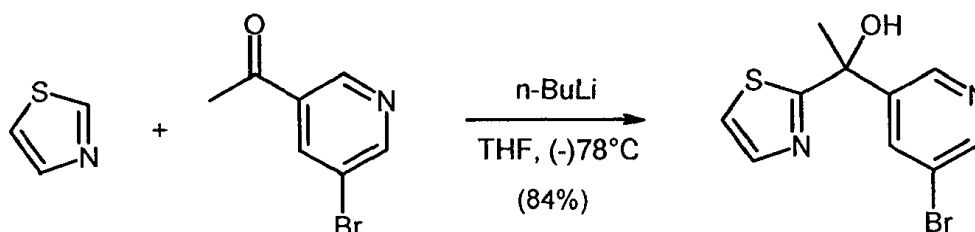
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
132		[2-Cloro-5-(2-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	B	B	A
	MS: 516.1/518.1/520.0 (M+H ⁺) (Cl ₂ Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:69:12)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.94 (d, J=7.7, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, J=9.1, 1H), 7.15 (d, J=2.4, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.53 - 3.47 (m, 4H)			
133		[6-(2-dimetilamino-etoxi)-piridazin-3-il]-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	C	C	A
	MS: 505.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.49 (d, J=4.0, 1H), 6.04 - 5.98 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 2.64 (t, J=5.8, 2H), 2.19 (s, 6H)			
134		(6-Etoxi-piridazin-3-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	C	B	C

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 462.1 (M+H ⁺)				
135		(R)-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]- (6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	C	D	A
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 5.34min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)				
136		(S)-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]- (6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	A	A
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 3.38min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)				

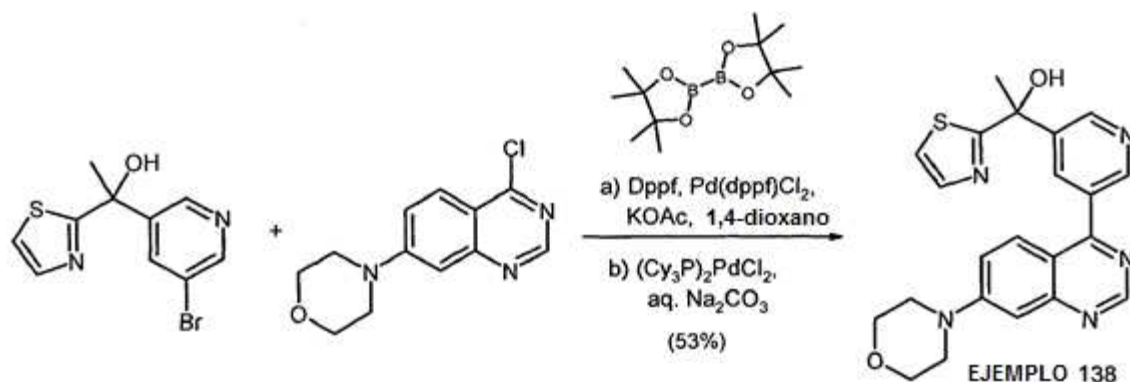
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
137		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	B	C
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7, 1H), 7.69 (d, J=9.1, 1H), 7.66 (d, J=9.5, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.60 (d, J=4.9, 1H), 6.23 (d, J=3.5, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H)			

Ejemplo 138

1-[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ejemplo 138)



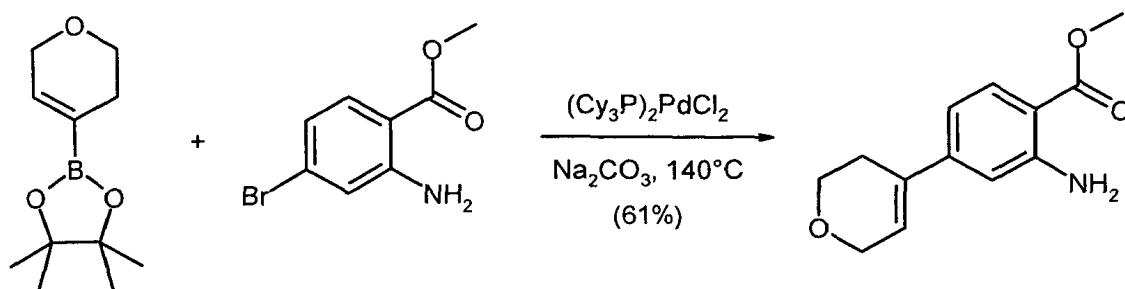
- 5 En un matraz de tres cuellos calentado se cargó inicialmente tiazol (143 µl, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La solución de reacción fue enfriada por medio de un baño de acetona/hielo seco a (-)78°C. Gota a gota se agregó n-butil-litio (solución al 15% en n-hexano, 1,63 ml, 2,6 mmol) durante 10 min a temperatura constante. La mezcla de reacción fue agitada durante otros 10 min. A continuación, la suspensión fue calentada a (-)30°C y vuelta a enfriar a (-)55°C y gota a gota se agregó 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanona (380 mg, 1,90 mmol), disuelta en tetrahidrofurano seco (6 ml), a (-)40°C. Durante 1,5 h la temperatura de reacción puede incrementarse a (-)10°C.
- 10 Después de finalizar la reacción (control mediante HPLC) se agregó solución saturada de cloruro de amonio y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agregada a una solución bifásica de agua (60 ml) y acetato de etilo (80 ml) y fue extraída tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas en el evaporador giratorio. El producto crudo aceitoso fue purificado mediante cromatografía flash de columna (disolvente: diclorometano/2,0% en volumen de metanol, luego diclorometano/3,0% en volumen de metanol + 1,0% en volumen de amoníaco, cantidad de gel de sílice instantánea 30g). Las fracciones de producto fueron purificadas y los disolventes fueron retirados al vacío en el evaporador giratorio. Se obtuvo 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-tiazol-2-il-etanol (479 mg, 1,68 mmol, MS: 285,0/287,0 [M+H⁺], 84% de rendimiento) en forma de aceite.
- 15



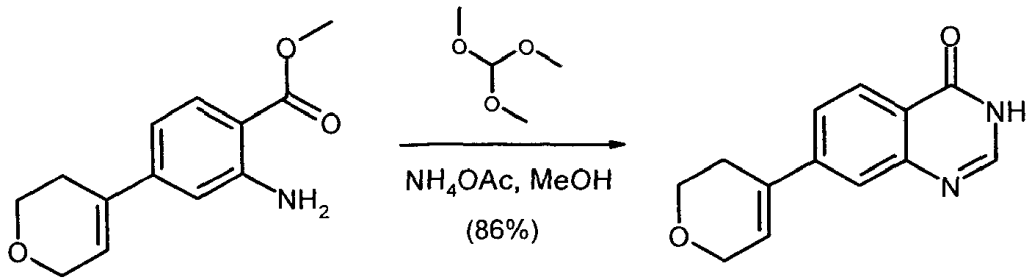
En un recipiente de vidrio con barra de agitación fueron suspendidos 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-tiazol-2-il-etanol (162 mg, 0,55 mmol), bis(pinacolato)diboro (140 mg, 0,55 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (Dppf, 7,1 mg, 0,013 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) [Pd(dppf)Cl₂, 10,4 mg, 0,013 mmol] y acetato de potasio (167 mg, 1,7 mmol) en 1,4-dioxano seco, libre de oxígeno. El recipiente de vidrio fue cerrado con una membrana. La solución de reacción fue agitada y calentada durante 2,5 h 115°C. El control de reacción se efectúa mediante HPLC. A la solución de reacción se agregaron 4-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il-piridin-3-il)-1-tiazol-2-il-etanol (106 mg, 0,43 mmol), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)-paladio-(II) (9,4 mg, 0,013 mmol) y solución de carbonato de sodio de 2,0 M (531 µl). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de 125°C durante 1,5 h. La mezcla fue decantada en agua/diclorometano (1:1 fracciones en volumen, 40 ml) y la solución resultante fue extraída tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash [gradiente: diclorometano / 20-58% en volumen de una mezcla de disolventes de diclorometano/metanol 9:1 (fracciones en volumen), CombiFlash Rf 200]. Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio, en cuyo caso se obtuvo 1-[5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ejemplo 138, 95 mg, 0,23 mmol, MS: 420,2 [M+H⁺], 53% de rendimiento) en forma de aceite.

Ejemplo 139

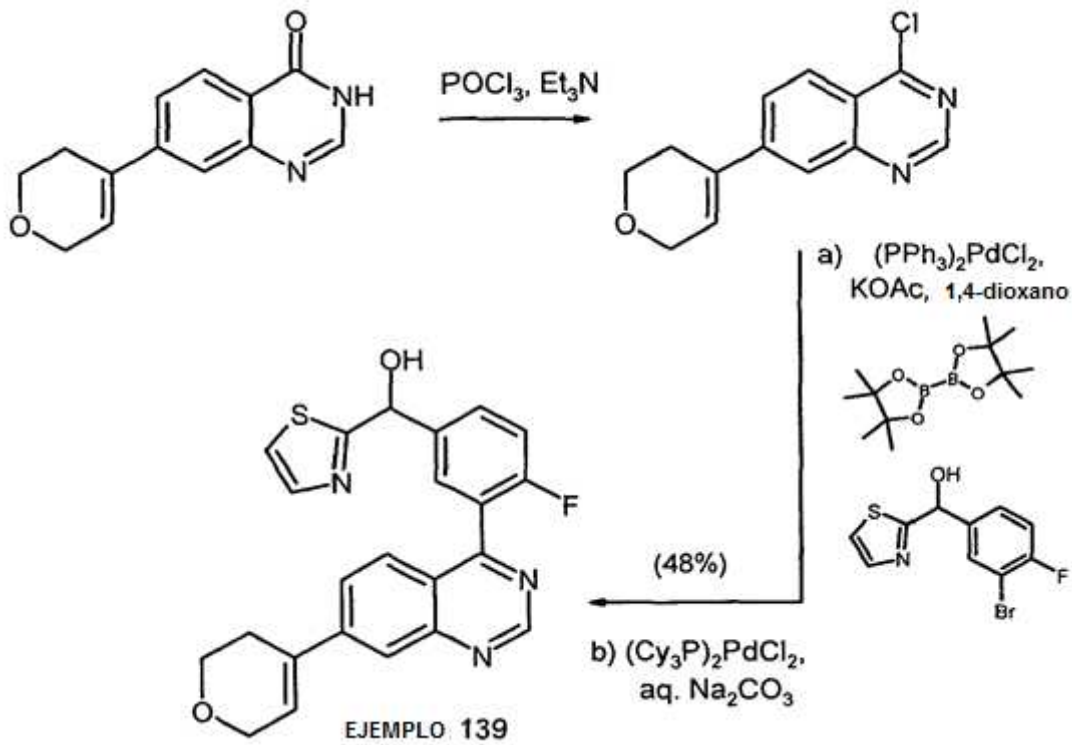
{3-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-quinazolin-4-il]-4-fluoro-fenil}-tiazol-2-il-metanol (139)



En un recipiente de vidrio para microondas con barra de agitación se cargaron inicialmente 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (575 mg, 2,74 mmol), éster etílico de ácido 2-amino-4-bromo-benzoico (600 mg, 2,61 mmol), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)-paladio-(II) (57,8 mg, 0,078 mmol) y solución de carbonato de sodio libre de oxígeno de 2,0 M (3,26 ml, 6,52 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado, libre de oxígeno (12 ml). La mezcla de sustancias fue calentada durante 55 minutos en un Personal Chemistry Microwave Synthesizer a 100 vatios a 135 °C. A continuación, fue calentada la solución de reacción en una mezcla de agua (40 ml) y acetato de etilo (30 ml). La solución resultante fue extraída tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash [gradiente: diclorometano / 0-10% en volumen de una mezcla de disolventes de diclorometano/Metanol 10:1 (fracciones en volumen), CombiFlash Rf 200]. Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio, en cuyo caso se obtuvo éster metílico de ácido 2-amino-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-benzoico (371,1 mg, 1,59 mmol, MS: 234,2 [M+H⁺], 61% de rendimiento) en forma de sólido.



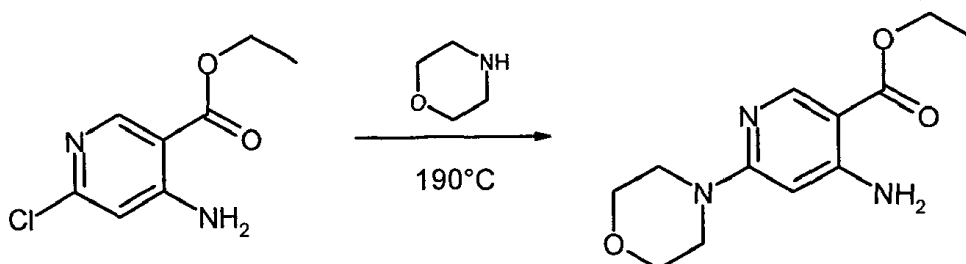
- 5 En un recipiente de vidrio con barra de agitación se cargó inicialmente éster metílico de ácido 2-amino-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-benzoico (620 mg, 2,66 mmol), ortoformiato de trimetilo (564,1 mg, 5,32 mmol) y acetato de amonio (410 mg, 5,32 mmol) disueltos en metanol (20 ml). La mezcla de sustancias fue agitada a 80°C durante una noche. A continuación, se agregó agua (10 ml) y el sólido resultante fue extraído, lavado con un poco de agua y, a continuación, secado al vacío. Se obtuvo 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3H-quinazolin-4-ona (520 mg, 2,28 mmol, MS: 229,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 86% de rendimiento) en forma de sólido.



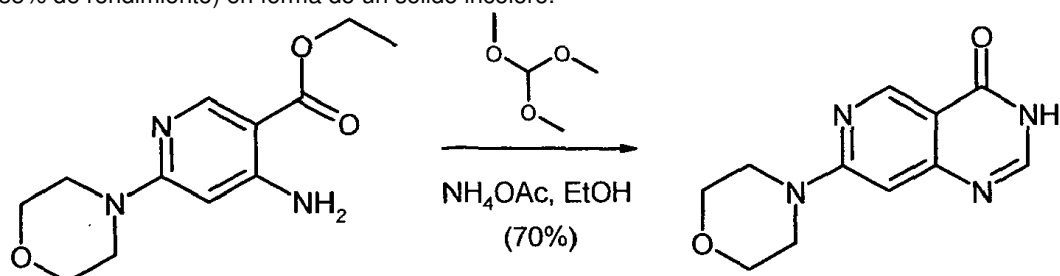
- 10 {3-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-quinazolin-4-il]-4-fluoro-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 139) fue obtenido de manera análoga a los procedimientos de síntesis para la preparación de 1-[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ejemplo 138).

Ejemplo 140

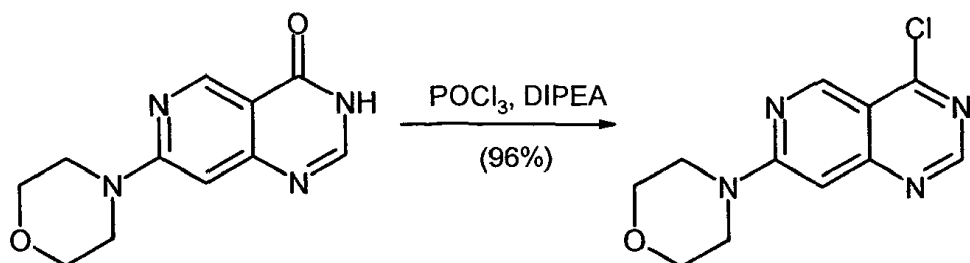
[4-Fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (140)



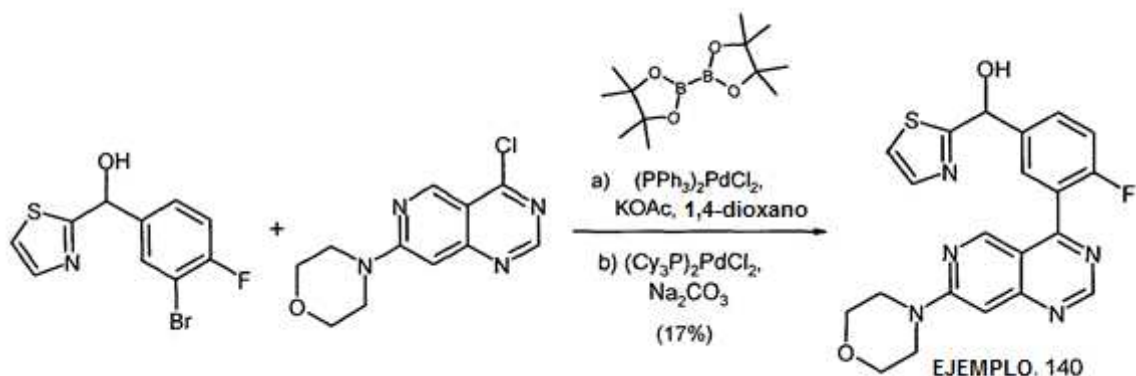
- 5 Se disolvió éster etílico de ácido 4-amino-6-cloro-nicotínico (8,38 g, 39,7 mmol) en morfolina (40 ml). La mezcla de sustancia fue calentada durante 4 h a 120°C. Después de finalizada la reacción, la solución de reacción enfriada fue decantada sobre agua (400 ml). La suspensión acuosa fue agitada durante 10 min y el precipitado fue filtrado a continuación. La torta de filtro fue lavada con un poco de agua y secada al vacío durante una noche a 60 °C, en cuyo caso se obtuvo éster etílico de ácido 4-amino-6-morfolin-4-il-nicotínico puro (8,55 g, 34,03 mmol, MS: 252,2 [M+H⁺], 85% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.



- 10 A partir de éster etílico de ácido 4-amino-6-morfolin-4-il-nicotínico (3,54 g, 14.1 mmol) de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos para el Ejemplo 139 fue obtenida 7-morfolin-4-il-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (2,29 g, 9,86 mmol, MS: 233,1 [M+H⁺] 70% de rendimiento) en forma de sólido.



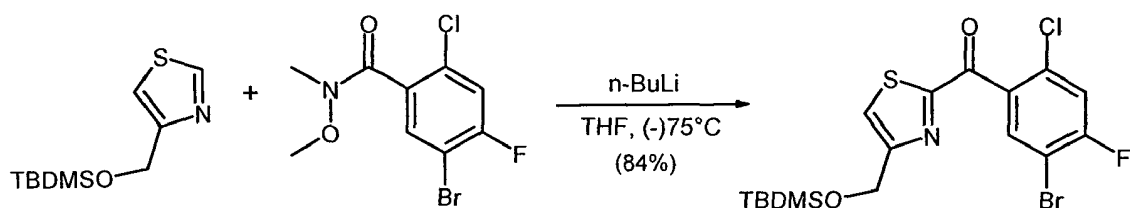
- 15 7-Morfolin-4-il-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (600 mg, 2,58 mmol) fue suspendida en 1,4-dioxano (10 ml). A la mezcla de reacción se agregaron cloruro de fosforilo (POCl_3 , 546 μL , 5.9 mmol) y base de Hünigs (N-etildisopropilamina, 220 μL , 1,29 mmol). A continuación, se agitó durante 3 h a una temperatura de 100°C. Después de finalizar la reacción, la solución de reacción fue decantada en una solución semi saturada de hidrocarbonato de sodio (80 ml). La fase acuosa fue extraída tres veces con diclorometano (de a 40 ml). Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas en el evaporador giratorio al vacío, en cuyo caso se obtuvo 4-cloro-7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidina (627 mg, 2,50 mmol, MS: 251,0/253,0 [M+H⁺], 96% de rendimiento) en forma de sólido.



- 20 [4-Fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 140) fue obtenido de modo análogo a los procedimientos de síntesis para la preparación de 1-[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ejemplo 138).

Ejemplo 141

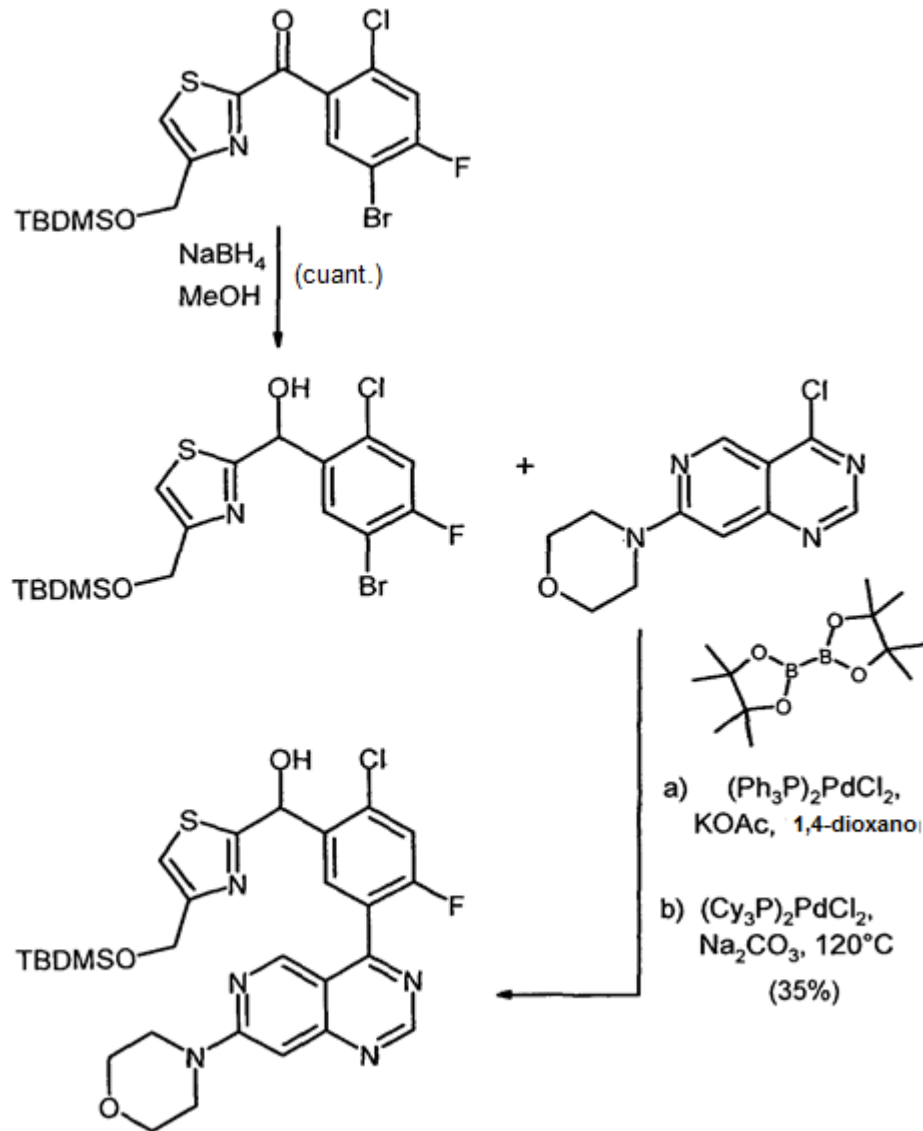
- 25 [2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol (141)



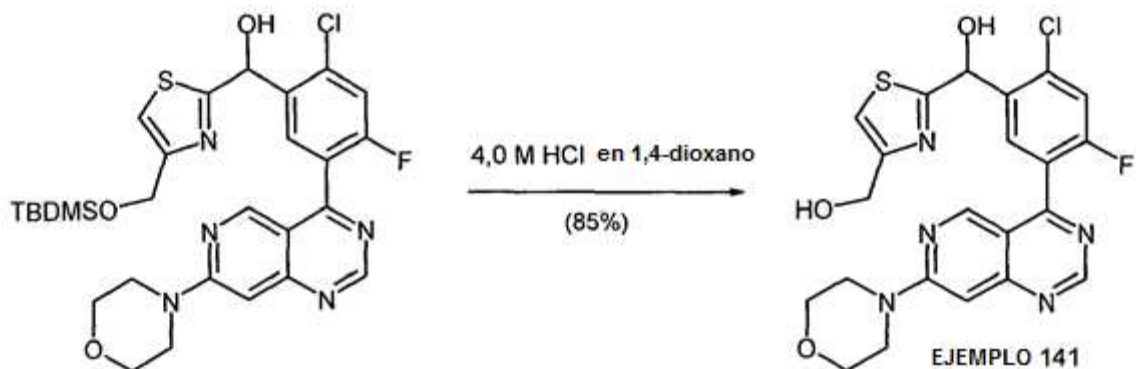
5 En un matraz de dos cuellos con barra de agitación, termómetro interno y membrana se cargo inicialmente 4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol (10,15 g, 43,5 mmol) disuelto en tetrahidrofurano seco (78 ml) bajo argón. La solución de reacción fue enfriada por medio de un baño de acetona/hielo seco a (-)75°C. A continuación, se agregó lentamente, gota a gota, n-butil-litio (solución al 15% en n-hexano, 29,3 ml, 46,6 mmol) a temperatura constante a la solución de reacción. La solución de reacción fue agitada durante otros 30 min a (-)75°C; a continuación, fue calentada a 0°C. Después nuevamente fue enfriada a (-)50°C. En la solución de reacción fue agregada gota a gota, lentamente, una solución de 5-bromo-2-cloro-4-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (5,58 g, 12,4 mmol) enfriada previamente a (-)50°C, disuelta en tetrahidrofurano seco (21 ml) a (-)50°C durante 1,5 h. La solución de reacción fue agitada durante otros 30 min a (-)50°C. Después de finalizada la reacción se adicionó agua (20 ml) a la solución de reacción. Después se dejó calentar la solución de reacción agitando a temperatura ambiente. La solución de reacción fue diluida con acetato de etilo (400 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (100 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash (gradiente: ciclohexano/0-7% en volumen de acetato de etilo, CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes orgánicos fueron retirados en el evaporador giratorio. Se obtuvo (5-bromo-2-cloro-4-fluoro-fenil)-[4-(ter.-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-metanona (4,94 g, 10,39 mmol, MS: pico principal 466 [M+H⁺], 84% de rendimiento) en forma de aceite.

10

15



5 [4-[[ter.-Butil(dimetil)silil]oximetil]tiazol-2-il]-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolinopirido[4,3-d]pirimidin-4-il)fenil]metanol se preparó de manera análoga a los procedimientos de síntesis de los Ejemplos 1 y 2 así como 138 de (5-bromo-2-cloro-4-fluoro-fenil)-[4-(ter.-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-metanona y 4-cloro-7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidina.



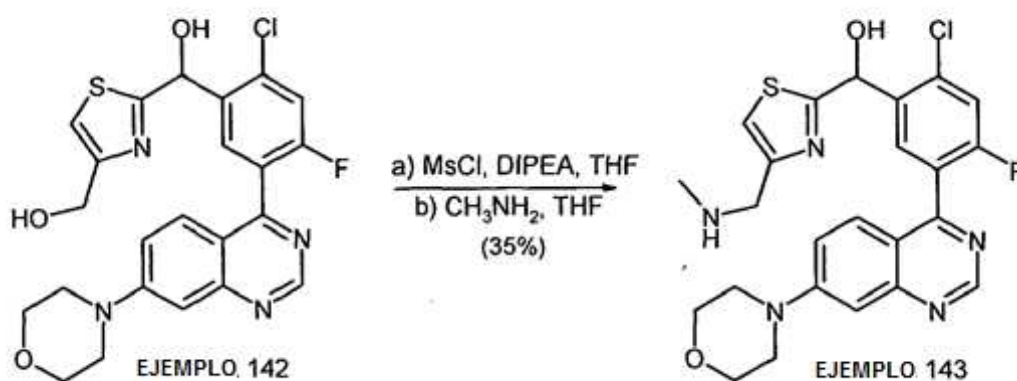
Se disolvió [4-(ter.-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-il]-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (333 mg, 0,55 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml). Se agregó HCl de 4,0 M disuelto en 1,4-dioxano (1,38 ml,

5,53 mmol) y se agitó la solución de reacción a continuación durante 30 min a temperatura ambiente. Después de finalizada la reacción se filtró la solución de reacción y se retiró el disolvente en el evaporador giratorio. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash (gradiente: diclorometano/0-15% en volumen de etanol, CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y se retiraron los disolventes al vacío. El residuo fue llevado a diclorometano, extraído con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, secados sobre sulfato de sodio, filtrado y el filtrado fue concentrado hasta secarse, en cuyo caso se obtuvo [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol (Ejemplo 141, 229 mg, 0,47 mmol, MS: 488,0/490,0 [M+H⁺], 85% de rendimiento) en forma de sólido.

Ejemplos 142 y 143

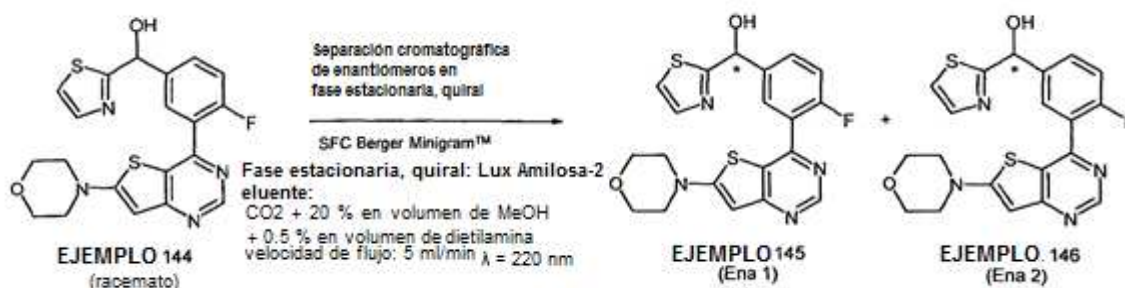
10 2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol (142)

[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metilaminometil-tiazol-2-il)-metanol (143)



Bajo argón fue disuelto [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol (46,6 mg, 96 μmol) en tetrahidrofurano seco (3,1 ml). Se agregaron N-etildisopropilamina (98 μL, 57,4 μmol) y cloruro de metanosulfonilo (14,8 μL, 191 μmol). La solución de reacción fue agitada durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se agregó metilamina (solución al 40% en agua, 183 μL, 1,91 mol) y se agitó durante otras 2 h a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción se mezclaron la solución de reacción con acetato de etilo (15 ml) y la solución saturada de cloruro de sodio (10 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio y filtradas. El filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio y el residuo fue purificado mediante RP-HPLC preparativa (gradiente agua + 0.1% ácido trifluoroacético/acetonitrilo + 0.1% ácido trifluoroacético, Sunfire Prep C-18 150-21 mm, flujo: 50 ml/min., λ = 220 nm). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados al vacío en el evaporador giratorio y el residuo de dioxano/agua fue liofilizado, en cuyo caso se obtuvo [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metilaminometil-tiazol-2-il)-metanol (Ejemplo 143, 14,8 mg, 0.030 mmol, MS: 500,1/502,0 [M+H⁺], 31% de rendimiento) en forma de sólido.

Ejemplos 144, 145 y 146

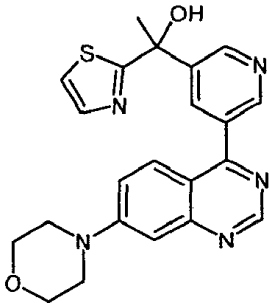
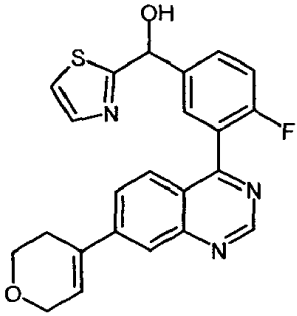


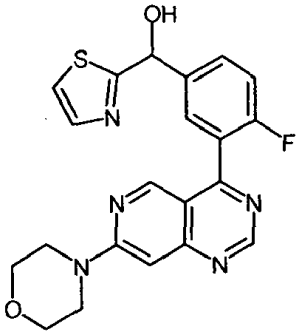
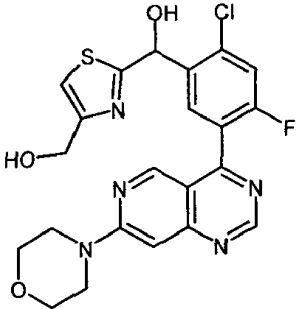
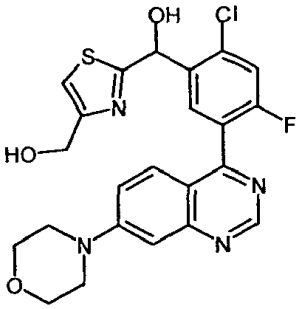
[4-Fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il)-metanol racémico (Ejemplo 144, 35 mg, 0,082 mmol) fue separado cromatográficamente en sus enantiómeros en fase estacionaria quiral usando SFC preparativa: después de un cribado analítico en columna para la identificación de la fase quiral más adecuada con la selectividad más alta fue seleccionada la fase Lux de amilosa-2 de la compañía Phenomex. Condiciones de SFC: instrumento:

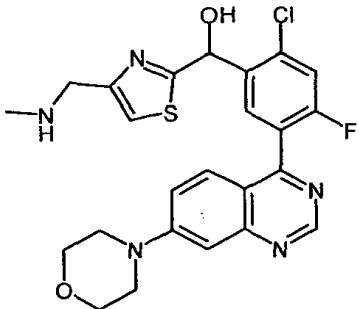
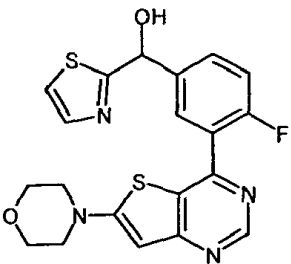
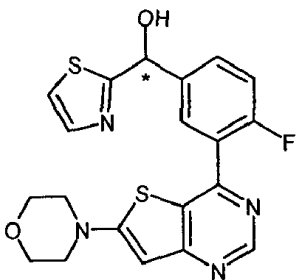
5 SFC Berger minigrama; columna: Lux Amilosa-2, 250x4.6 mm; eluente: dióxido de carbono + 20% en volumen de metanol + 0.5% en volumen de dietilamina, velocidad de flujo: 5 ml/min, longitud de onda: 220 nm. En las mismas condiciones fue realizada la separación preparativa en los enantiómeros en el SFC Berger minigram Stacked Injection Mode. Las fracciones adecuadas fueron recogidas y el disolvente fue eliminado al vacío en el evaporador giratorio. Se obtuvieron los enantiómeros puros [4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 145, $R_t = 7,85$ min 12 mg, 0,028 mmol, > 99% ee Ena 1) y [4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 146, $R_t = 8.82$ min, 12,0 mg, 0,028 mmol, 92% ee, Ena 2) en forma de sólidos.

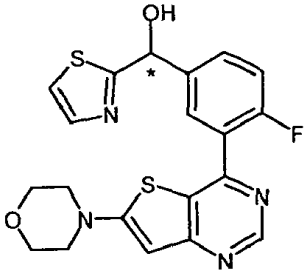
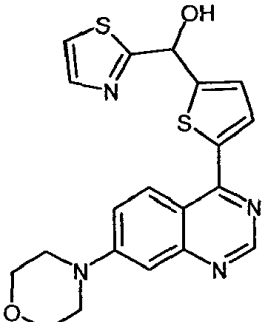
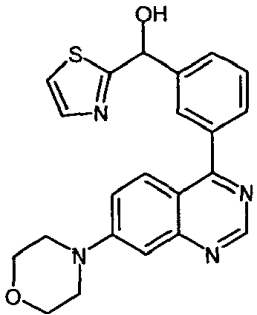
Compuestos que fueron preparados de mod análogo a los Ejemplos 138-146, se encuentran en la siguiente tabla 5.

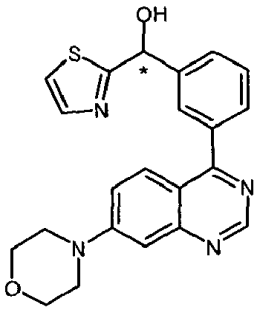
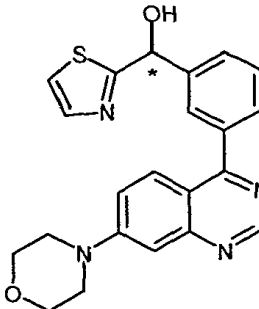
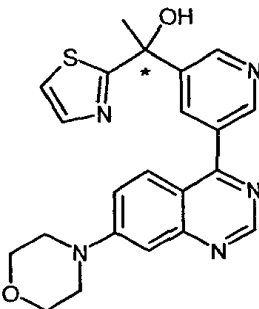
10 Tabla 5: Compuestos de la fórmula (I)

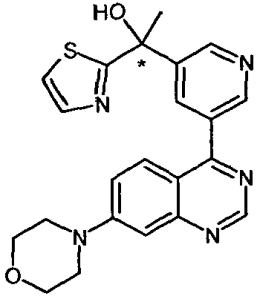
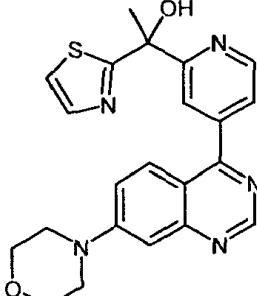
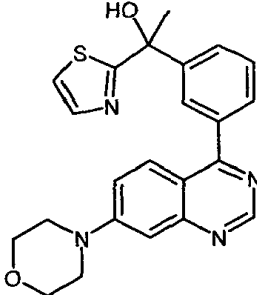
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
138		1-[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol	D		B
	MS: 420.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.2, 1H), 8.83 (d, J=2.1, 1H), 8.30 (t, J=2.2, 1H), 7.82 (d, J=9.5, 1H), 7.79 (d, J=3.2, 1H), 7.65 (d, J=3.3, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.43 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)			
139		{3-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-quinazolin-4-il]-4-fluoro-fenil}-tiazol-2-il-metanol	C	D	A
	MS: 420.0 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.36 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.8, 1H), 7.94 (dd, J=8.9, 1.9, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 4H), 7.65 (d, J=3.2, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.11 - 6.08 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 3.89 (t, J=5.5, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H)			

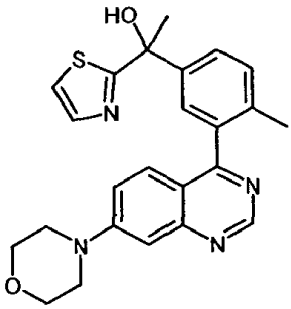
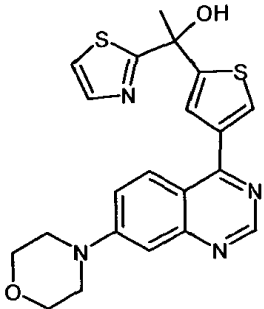
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
140		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	D	D	B
	MS: 424.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.16 (s, 1H), 8.80 (d, J=3.6, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 3H), 7.65 (d, J=3.2, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 2H), 6.10 (s 1H), 3.78 - 3.66 (m, 8H)			
141		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol	D	D	B
	MS: 488.0/490.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.15 (s, 1H), 8.84 (d, J=3.4, 1H), 7.83 (d, J=7.6, 1H), 7.74 (d, J=9.7, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 8H)			
142		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol	A	B	D

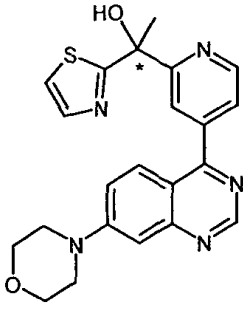
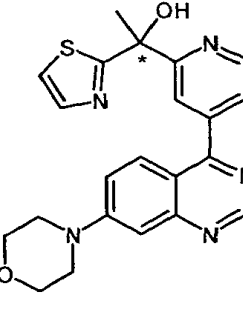
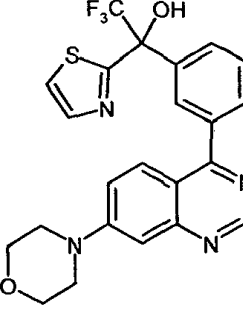
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 487.1/489.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.36 (t, J=1.1, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.00 (d, J=5.1, 1H), 6.27 (d, J=5.0, 1H), 5.24 (t, J=5.7, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H)			
143		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metilaminometil-tiazol-2-il)-metanol	C	C	C
	MS: 500.1/502.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.33 (s, 3H)			
144		[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	A	B	B
	MS: 429.0 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J=7.0, 2.3, 1H), 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.96 (d, J=4.6, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.07 (d, J=4.6, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 4H)			
145		[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	A	B	A

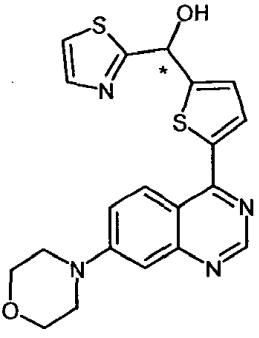
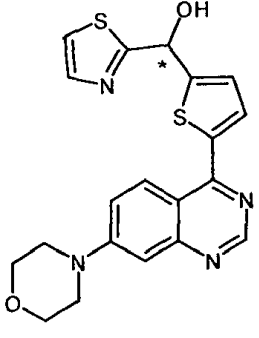
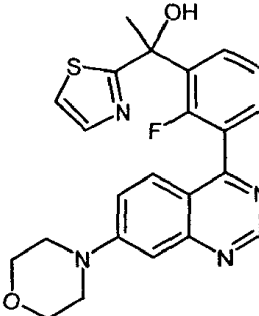
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 429.0 (M+H ⁺); R _t 7.85 min, (SFC, Lux Amilosa, CO ₂ / 0.5 % en volumen de metanol)	v. racemato			
146		[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol(Ena 2)	A	B	A
	MS: 429.0 (M+H ⁺); R _t 8.82 min, (SFC, Lux Amilosa-2, CO ₂ / 0.5 % en volumen de metanol)	v. racemato			
147		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-2-il]-tiazol-2-il-metanol	D		C
	MS: 411.0 (M+H ⁺)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.93 (s, 1H), 8.34 (d, J=9.5, 1H), 7.83 (d, J=3.9, 1H), 7.79 (d, J=3.2, 1H), 7.71 (d, J=3.2, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.7, 1H), 7.32 (d, J=4.8, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J=2.6, 1H), 6.31 - 6.29 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)</p>			
148		[3-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	C	D	C

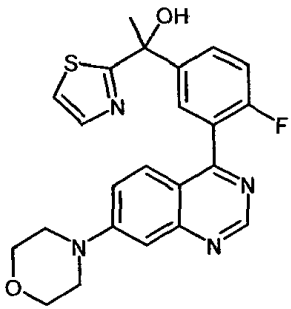
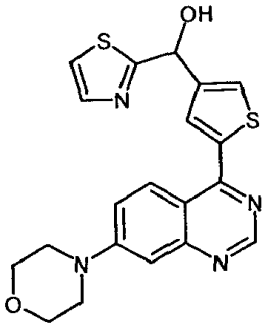
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 405.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.4, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J=3.2, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 3H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.20 (d, J=2.6, 1H), 6.93 (d, J=4.5, 1H), 6.10 (d, J=4.0, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			
149		[3-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	D		A
	MS: 405.2 (M+H ⁺); R _t 10.57min, (HPLC, Chiralpak AD-H, Heptan/Etanol 40/60)	v. racemato			
150		[3-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	C	C	A
	MS: 405.2 (M+H ⁺); R _t 13.55 min, (HPLC, Chiralpak AD-H, heptano/etanol 40/60)	v. racemato			
151		1-[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 1)	D		

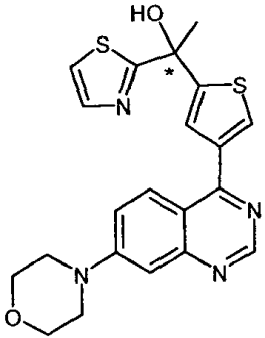
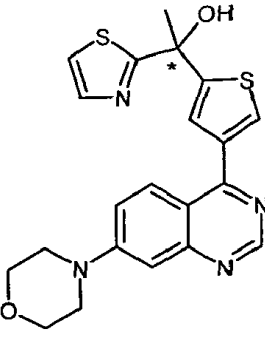
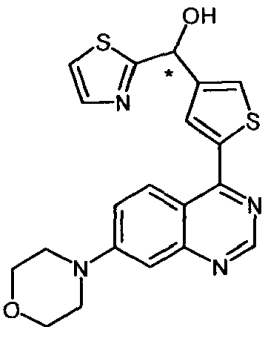
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 420.2 (M+H ⁺); R _t 8.95 min, (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 10 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
152		1-[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 2)	C	D	A
	MS: 420.2 (M+H ⁺), R _t 10.45min, (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 10 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
153		1-[4-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-2-il]-1-tiazol-2-il-etanol	D		
	MS: 420.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.73 (dd, J=5.0, 0.8, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, J=9.4, 1H), 7.72 (d, J=3.2, 1H), 7.64 (dd, J=5.0, 1.6, 1H), 7.62 (d, J=3.2, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.23 (d, J=2.5, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)			
154		1-[3-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-tiazol-2-il-etanol	D		B

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 419.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (d, J=9.4, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.74 (d, J=3.2, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.60 (d, J=3.3, 1H), 7.55 (d, J=7.7, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.6, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 1.98 (s 3H)			
155		1-[4-metil-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-tiazol-2-il-etanol	D		
	MS: 433.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 7.70 (d, J=3.2, 1H), 7.61 (dd, J=8.0, 2.1, 1H), 7.57 (d, J=3.2, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1, 1H), 7.32 (d, J=9.3, 1H), 7.19 (d, J=2.5, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.44 - 3.41 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)			
156		1-[4-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-2-il]-1-tiazol-2-il-etanol	D		
	MS: 425.0 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.99 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.5, 1H), 8.04 (d, J=1.5, 1H), 7.76 (d, J=3.2, 1H), 7.64 (d, J=3.2, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.52 (d, J=1.5, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.6, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)			

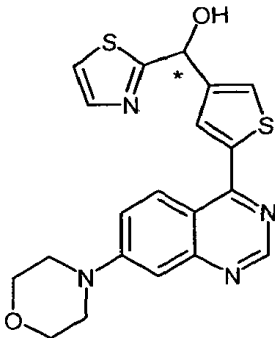
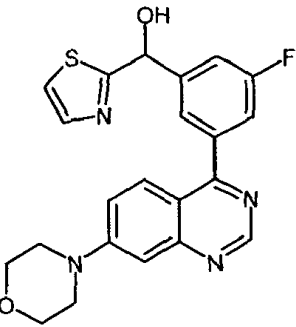
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
157		1-[4-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-2-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 1)	D		
MS: 420.2 (M+H ⁺); R _t 22.14min, (HPLC, Chiralpak AD-H, Heptano/Etanol 70/30,0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
158		1-[4-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-2-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 2)	D		
MS: 420.2 (M+H ⁺); R _t 27.88min, (HPLC, Chiralpak AD-H, Heptano/Etanol 70/30,0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
159		2,2,2-Trifluoro-1-[3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-tiazol-2-il-etanol	C	D	D
MS: 473.0 (M+H ⁺)		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.94 (d, J=3.3, 1H), 7.87 (d, J=3.2, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.8, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.21 (d, J=2.6, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
160		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-2-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	D		
<p>MS: 409.0 (M-H⁺); O-TBDPS-Etherderivat: R_t 4.78min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂/30 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina</p>		v. racemato			
161		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-2-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	D		
<p>MS: 409.0 (M-H⁺); O-TBDPS-Etherderivat: R_t 7.20 min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂/30 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina</p>		v. racemato			
162		1-[2-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-tiazol-2-il-etanol	D		

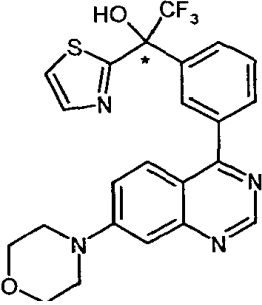
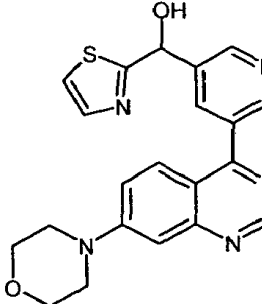
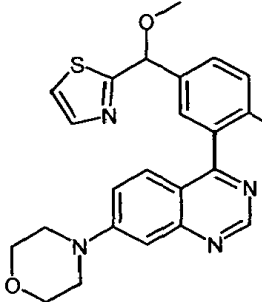
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 437.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, J=3.2, 1H), 7.63 (d, J=3.3, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 4H), 7.17 (d, J=2.4, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 2.01 (s, 3H)			
163		1-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-tiazol-2-il-etanol	C	D	C
	MS: 437.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.61 (d, J=3.2, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.20 (d, J=1.9, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 1.95 (s, 3H)			
164		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-3-il]-tiazol-2-il-metanol	D		
	MS: 411.0 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.95 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.5, 1H), 7.93 (d, J=1.3, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (d, J=3.2, 1H), 7.67 (d, J=3.2, 1H), 7.62 (dd, J=9.5, 2.7, 1H), 7.17 (d, J=2.6, 1H), 6.93 (d, J=5.0, 1H), 6.14 - 6.11 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			

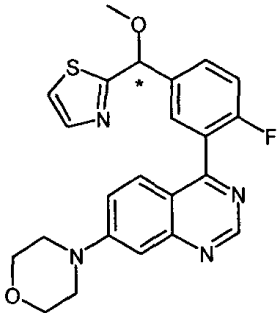
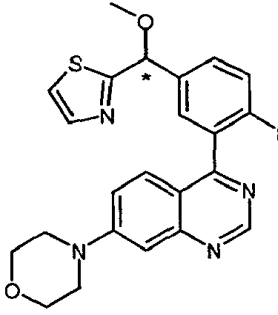
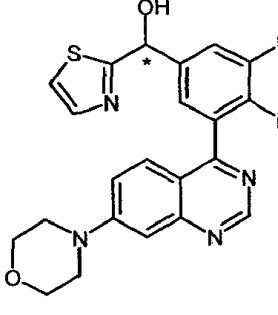
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
165		1-[4-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-2-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 1)	D		
	MS: 425.0 (M+H ⁺); R _t 5.32min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.99 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.4, 1H), 8.05 (d, J=1.5, 1H), 7.76 (d, J=3.2, 1H), 7.64 (d, J=3.2, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.52 (d, J=1.5, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.6, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)			
166		1-[4-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-2-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 2)	D		
	MS: 425.0 (M+H ⁺); R _t 7.18min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.99 (s, 1H), 8.13 (d, J=9.4, 1H), 8.05 (d, J=1.5, 1H), 7.76 (d, J=3.2, 1H), 7.64 (d, J=3.2, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.7, 1H), 7.52 (d, J=1.5, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.6, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)			
167		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-3-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	D		

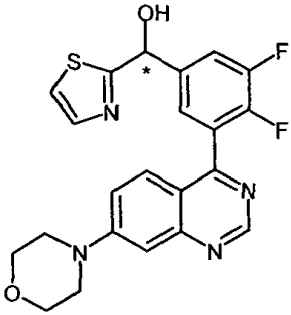
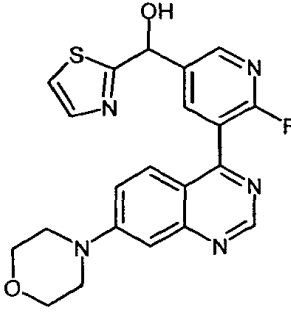
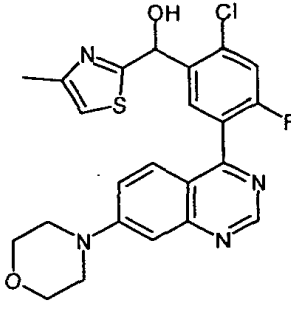
ES 2 693 774 T3

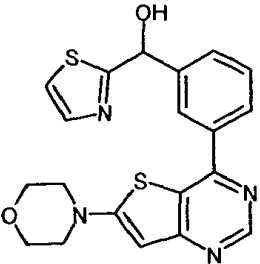
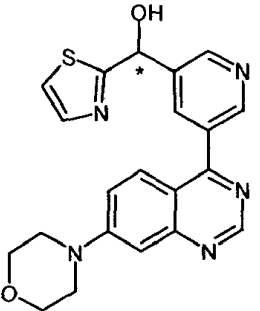
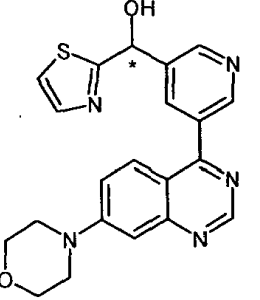
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 411.0 (M+H ⁺); O-TBDPS-Etherderivat: R _t 13.11min (SFC, Chiralpak IA, CO ₂ / 20 % en volumen 2-metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.95 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.5, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (d, J=3.2, 1H), 7.67 (d, J=3.2, 1H), 7.62 (dd, J=9.5, 2.7, 1H), 7.17 (d, J=2.6, 1H), 6.93 (d, J=5.0, 1H), 6.12 (d, J=4.9, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 4H), 3.47 - 3.44 (m, 4H)			
168		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-tiofen-3-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	D		
	MS: 411.0 (M+H ⁺); O-TBDPS-Etherderivat: R _t 16.82min (SFC, Chiralpak IA, CO ₂ / 20 % en volumen 2-metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.95 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.5, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (d, J=3.2, 1H), 7.67 (d, J=3.2, 1H), 7.62 (dd, J=9.5, 2.7, 1H), 7.17 (d, J=2.6, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H)			
169		[3-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	C	D	
	MS: 423.0 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.4, 1H), 7.77 (d, J=3.2, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.6, 1H), 7.08 (d, J=4.7, 1H), 6.14 (d, J=4.7, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H)			

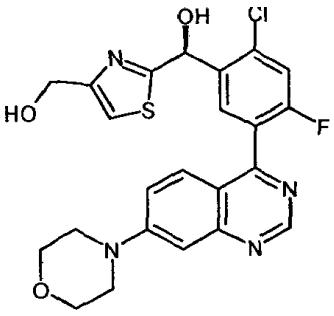
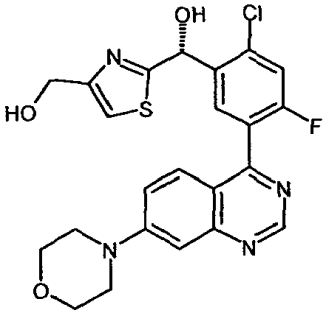
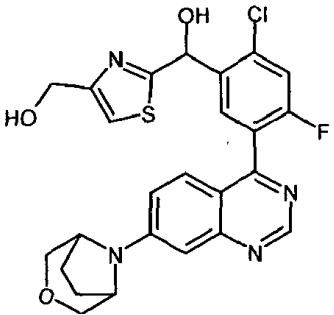
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
170		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	C	C	
	MS: 423.0 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.04 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.72 (d, J=3.2, 1H), 7.66 (d, J=3.2, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.18 (d, J=2.5, 1H), 7.05 (d, J=4.9, 1H), 6.28 (d, J=3.8, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.33 - 3.29 (m, 4H)			
171		[3,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	A	B	D
	MS: 441.0 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.75 (d, J=3.2, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 7.10(d, J=4.8, 1H), 6.10 (d, J=4.8, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
172		2,2,2-Trifluoro-1-[3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 1)	C	D	
	MS: 473.0 (M+H ⁺); R _t 12.21min, (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano/etanol, 70:30, vol.:vol)	v. racemato			

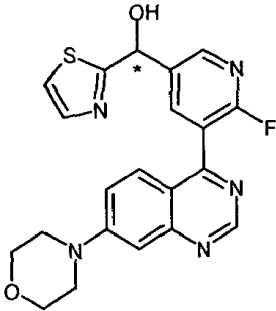
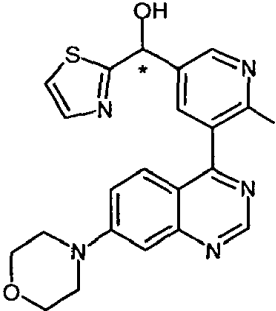
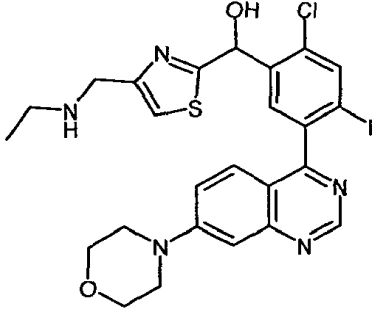
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
173		2,2,2-Trifluoro-1-[3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-1-tiazol-2-il-etanol (Ena 2)	A	C	D
	MS: 473.0 (M+H ⁺); R _t 16.91min, (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano/etanol, 70:30, vol.:vol.)	v. racemato			
174		7-Morfolin-4-il-4-piperidin-1-il-tieno[3,2-d]pirimidina	C	D	
	MS: 305.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.88 - 8.85 (m, 2H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.84 (d, J=9.4, 1H), 7.78 (d, J=3.2, 1H), 7.69 (d, J=3.2, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.22 (d, J=2.6, 1H), 7.14 (d, J=4.8, 1H), 6.23 (d, J=4.8, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H)			
175		4-[2-fluoro-5-(metoxi-tiazol-2-il-metil)-fenil]-7-morfolin-4-il-quinazolina	D		
	MS: 337.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.78 (d, J=3.2, 1H), 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.43 (m, 4H), 3.43 (s, 3H)			

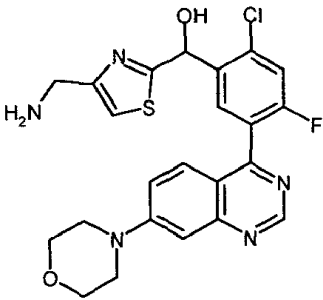
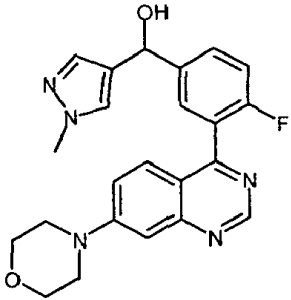
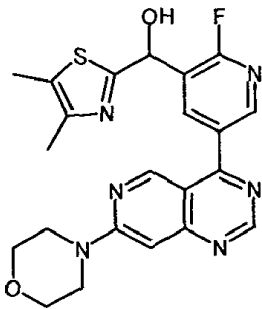
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
176		4-[2-fluoro-5-(2-metoxi-thiazol-2-il-metil)-fenil]-7-morfolin-4-il-quinazolin-2-il-metanol (Ena 1)	C		
	MS: 437.2 (M+H ⁺); R _t 8.47 min, (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 20 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
177		4-[2-fluoro-5-(2-metoxi-thiazol-2-il-metil)-fenil]-7-morfolin-4-il-quinazolin-2-il-metanol (Ena 2)	B	D	A
	MS: 437.2 (M+H ⁺); R _t 9.90 min, (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 20 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
178		[3,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	A	B	A
	MS: 441.0 (M+H ⁺); R _t 8,34 min, (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 20 % en volumen 2-propanol, 0,5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

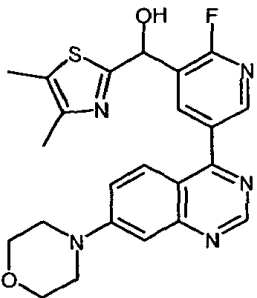
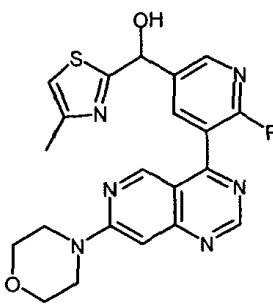
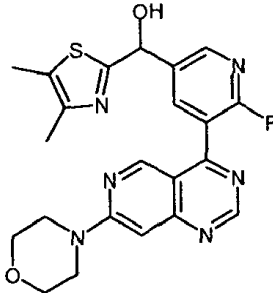
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
179		[3,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	B	B	D
	MS: 441.0 (M+H ⁺); R _t 9.68 min, (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 20 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
180		[6-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-tiazol-2-il-metanol	A	C	D
	MS: 424.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.21 (dd, J=9.0, 2.3, 1H), 7.77 (d, J=3.2, 1H), 7.69 (d, J=3.2, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, J=4.7, 1H), 6.23 (d, J=4.5, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H)			
181		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-metil-tiazol-2-il)-metanol	A	B	D
	MS: 471.1/473.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:42)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.73 (dd, J=10.5, 8.6, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.30 (d, J=1.0, 3H)			

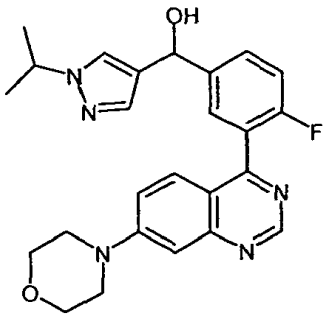
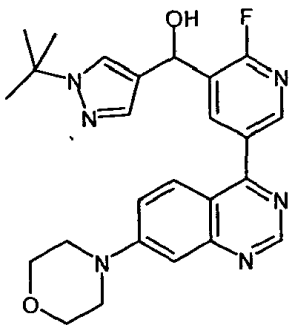
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
182		[3-(6-Morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	C	C	
	MS: 411.0 (M+H ⁺)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.90 (s, 1H), 8.14 (t, J=1.8, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 6.93 (d, J=4.4, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.09 (d, J=4.4, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H)			
183		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	C		
	MS: 406.0 (M+H ⁺); R _t 20.67min, (HPLC, Chiralcel OD-H, 2-propanol)	v. racemato			
184		[5-(7-Morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	C		
	MS: 406.0 (M+H ⁺); R _t 24.19 min, (HPLC, Chiralcel OD-H, 2-propanol)	v. racemato			

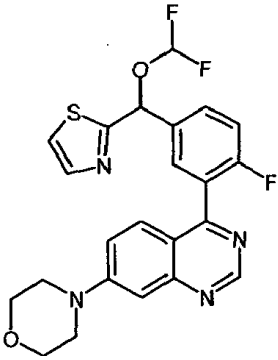
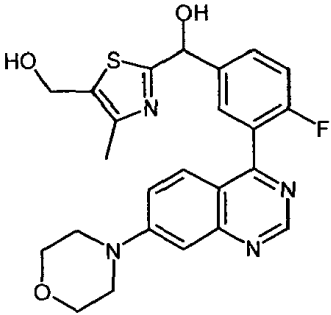
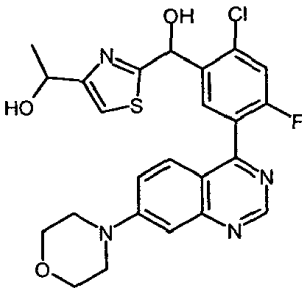
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
185		(S)-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol	A	B	A
	MS: 487.1/489.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41); R _t 2.83min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.6, 4.8, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J=5.0, 1H), 6.27 (d, J=5.0, 1H), 5.27 (t, J=5.7, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H)			
186		(R)-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol	C	C	D
	MS: 487.1/489.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41); R _t 5.77min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.6, 4.5, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (d, J=5.0, 1H), 6.27 (d, J=5.0, 1H), 5.27 (t, J=5.7, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
187		{2-Cloro-4-fluoro-5-[7-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-quinazolin-4-il]-fenil}-4-hidroximetil-tiazol-2-il)-metanol	D	D	B

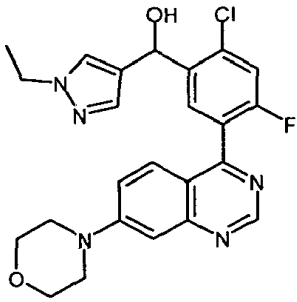
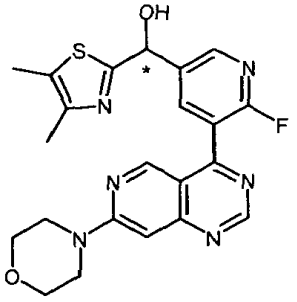
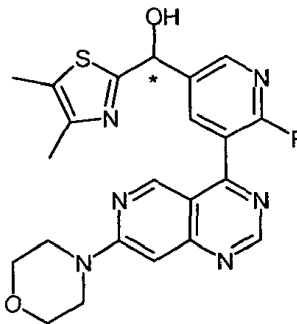
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 513.1/515.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.03 (s, 1H), 7.71 (t, J=8.5, 2H), 7.50 (dd, J=9.3, 3.2, 1H), 7.40 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.4, 1H), 7.01 (d, J=5.1, 1H), 6.27 (d, J=5.0, 1H), 5.26 (t, J=5.7, 1H), 4.52 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.47 (m, 2H), 3.69 (d, J=10.9, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 4H)			
188		[6-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	A	C	A
	MS: 424.0 (M+H ⁺); R _t 44.51min, (HPLC, Chiralcel OD-H, hexano/2-propanol 80/20)	v. racemato			
189		[6-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	B	B	B
	MS: 424.0 (M+H ⁺); R _t 49.66 min, (HPLC, Chiralcel OD-H, hexano/2-propanol 80/20)	v. racemato			
190		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(4-etilaminometil-tiazol-2-il)-metanol	C	B	B

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 514.2/516.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.6, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 6H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.60 (q, J=7.1, 2H), 1.01 (t, J=7.1, 3H)			
190		(4-Aminometil-tiazol-2-il)-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	C	B	B
	MS: 486.0/488.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.44 (m, 4H)			
191		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanol	A	D	A
	MS: 420.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.68 - 7.33 (m, 6H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.90 - 3.64 (m, 7H), 3.51 - 3.39 (m, 4H)			
192		(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-metanol	D		C

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 453.0 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 - 8.65 (m, 1H), 8.46 (dd, J=9.0, 2.4, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 6.11 (d, J=5.2, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)			
194		(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-metanol	C		A
	MS: 452.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.58 - 8.56 (m, 1H), 8.37 (dd, J=9.0, 2.4, 1H), 7.87 (d, J=9.4, 1H), 7.57 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.99 (d, J=5.1, 1H), 6.11 (d, J=5.1, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)			
195		[6-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-[4-metil-tiazol-2-il]-metanol	D		B
	MS: 439.0 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.17 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.5, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 1H), 8.29 (dd, J=9.1, 2.4, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.10 (d, J=4.9, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.16 (d, J=4.9, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 8H), 2.33 (d, J=1.0, 3H)			
196		(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[6-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-metanol	C	D	A

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 407.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.16 (s, 1H), 8.90 (d, J=2.4, 1H), 8.53 (d, J=2.3, 1H), 8.27 (dd, J=9.1, 2.4, 1H), 7.06 (d, J=4.9, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.08 (d, J=4.9, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)			
197		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-metanol	B	C	D
	MS: 448.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.2, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.42 (h, J=6.6, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H), 1.36 (d, J=6.7, 6H)			
198		(1-tert-Butil-1H-pirazol-4-il)-[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-metanol	C		A
	MS: 463.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.46 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.89 (d, J=9.4, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J=2.5, 1H), 6.02 (d, J=4.8, 1H), 5.95 (d, J=4.6, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)			

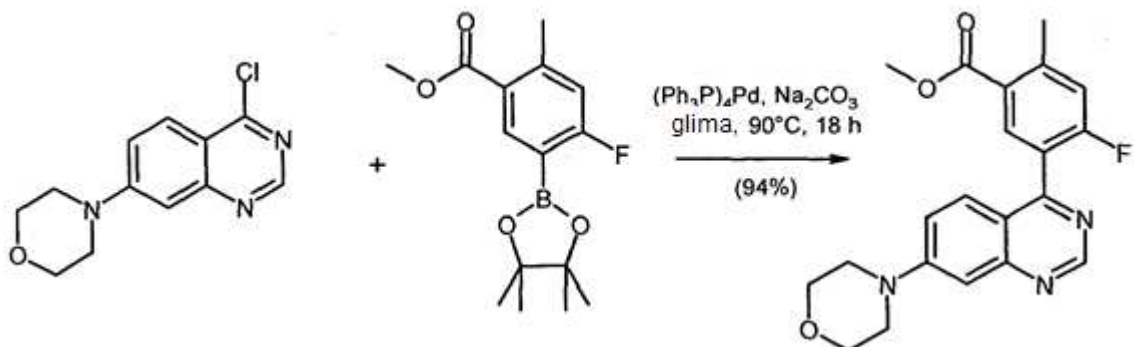
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
199		4-[5-(Difluorometoxi-tiazol-2-il-metil)-2-fluoro-fenil]-7-morfolin-4-il-quinazolina	B	D	D
	MS: 473.0 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.2, 1H), 7.81 (d, J=3.2, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.22 - 6.82 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
200		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazol-4-il)-fenil]-(5-hidroxi-metil-4-metil-tiazol-2-il)-metanol	B	C	A
201		1-(2-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazol-4-il)-fenil]-hidroximetil]-tiazol-4-il)-etanol	B	B	B

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 501.0/503.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 - 9.09 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H), 1.36 - 1.30 (m, 3H)			
202		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-metanol	C	B	B
	MS: 468.0/470.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.64 (d, J=9.6, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 5.98 (d, J=4.8, 1H), 5.93 (d, J=4.8, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 1.34 - 1.28 (m, 3H)			
203		(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[6-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-metanol (Ena 2)	D	D	A
	MS: 453.2 (M+H ⁺); R _t 73.58min, (HPLC, Chiralcel OD-H, hexano/2-propanol 90/10)	v. racemato			
204		(R)-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[6-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-metanol (Ena 1)	D	D	C

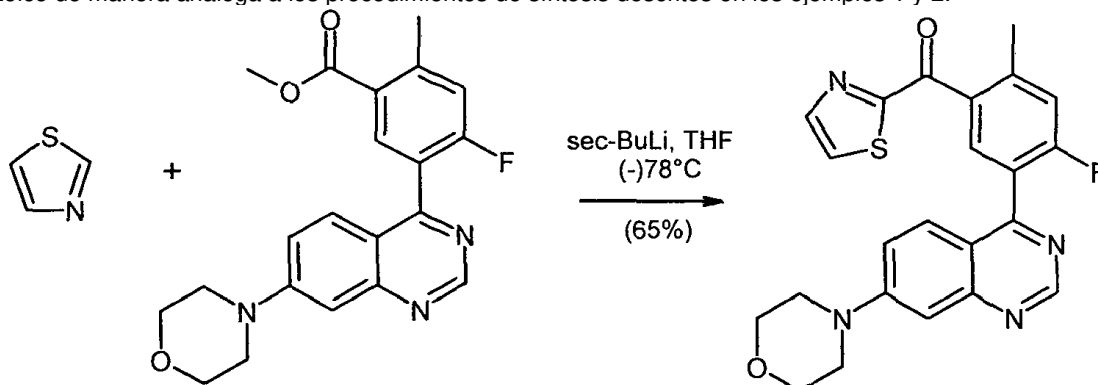
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 453.2 (M+H ⁺); R _t 68.00min, (HPLC, Chiralcel OD-H, hexano/2-propanol 90/10)	v. racemato			
205		(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-metanol (Ena 1)	C	D	C
	MS: 452.2 (M+H ⁺); R _t 24.50min, (HPLC, Chiralpak AD-H, Etanol)	v. racemato			
206		(4,5-dimetiltiazol-2-il)-[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-metanol (Ena 2)	D		B
	MS: 452.2 (M+H ⁺); R _t 27.44min, (HPLC, Chiralpak AD-H, Etanol)	v. racemato			

Ejemplo 207

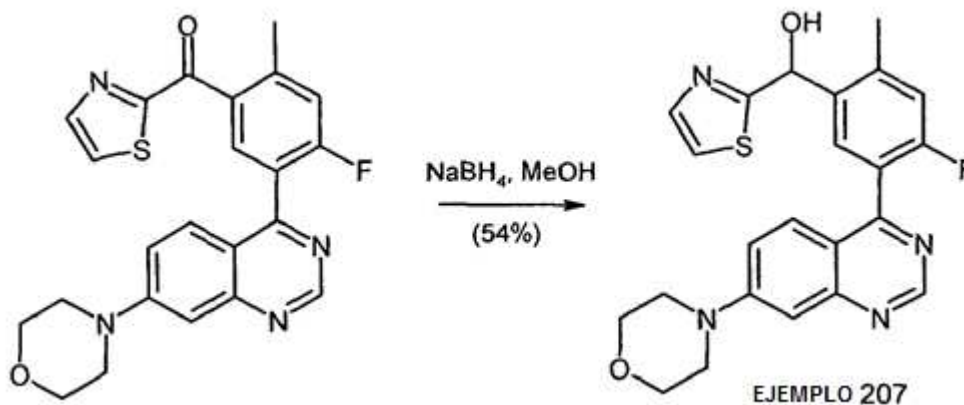
[4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolinil-quinazolin-4-il)fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 207)



A partir de 4-cloro-7-morfolin-4-il-quinazolina y éster etílico de ácido 4-fluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico fue preparado éster etílico de ácido 4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolinil-quinazolin-4-il)benzoico de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos en los ejemplos 1 y 2.



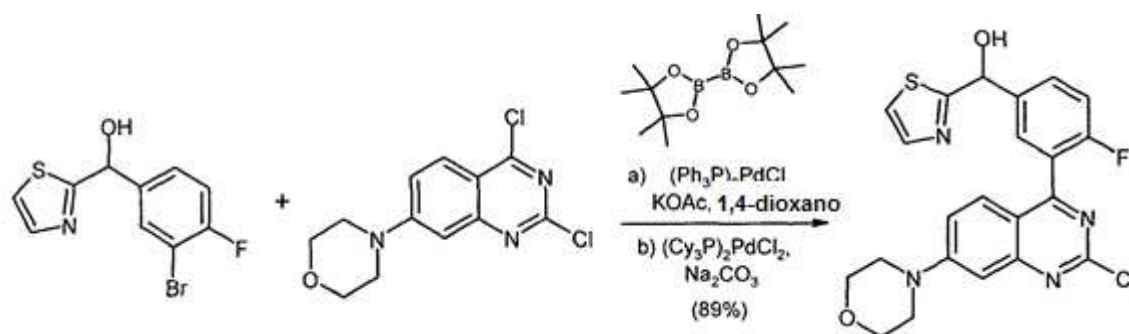
5 A partir de tiazol y éster metílico de ácido 4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolinil-quinazolin-4-il)benzoico fue preparada [4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolinil-quinazolin-4-il)fenil]-tiazol-2-il-metanona de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos en el Ejemplo 138.



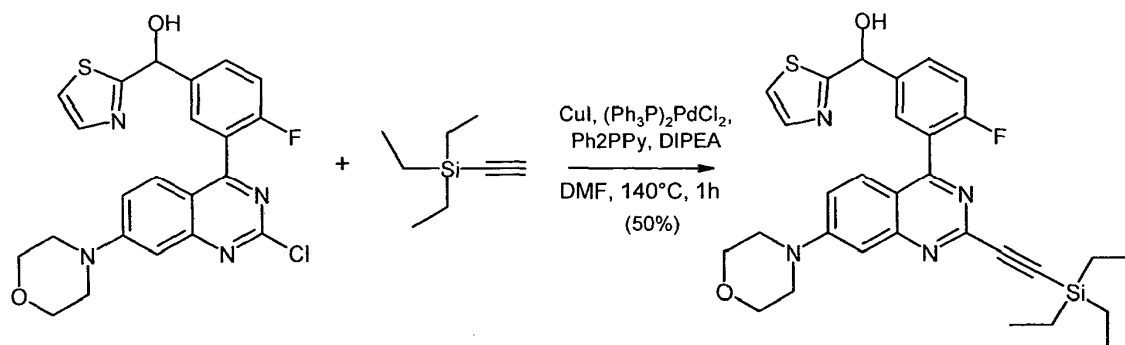
10 A partir de [4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolinil-quinazolin-4-il)fenil]-tiazol-2-il-metanona fue preparado [4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolinil-quinazolin-4-il)fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 207) de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 208

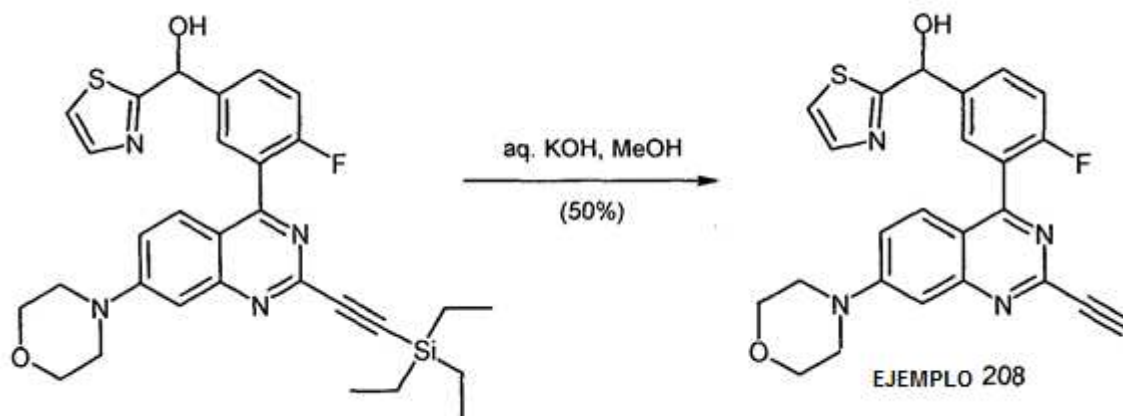
[3-(2-Etil-7-morfolinil-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 208)



15 A partir de (3-bromo-4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il-metanol y 4-(2,4-dicloro-quinazolin-7-il)morfolina fue preparada [3-(2-cloro-7-morfolinil-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-tiazol-2-il-metanol de manera análoga a los procedimientos de síntesis descritos en el Ejemplo 138.



5 [3-(2-Cloro-7-morfolinil-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-tiazol-2-il-metanol (102 mg, 0,225 mmol) fue disuelto en N,N-dimetilformamida (4 ml) libre de oxígeno en una atmósfera de argón. A continuación, se adicionaron CuI (17 mg, 90 μmol), (Ph₃P)₂PdCl₂ (63 mg, 90 μmol), 2-difenilfosfanil-piridina (95 mg, 0,359 mmol), DIPEA (765 μl, 4,49 mmol) y trietiletinilsilano (275 μl, 1,48 mmol). Después se calentó la mezcla de reacción durante 1 h a una temperatura de 140°C. Para el tratamiento se agregaron acetato de etilo (50 ml), agua (10 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (15 ml). La fase acuosa fue separada y extraída con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el filtrado fue concentrado al vacío hasta secarse. El residuo fue purificado en dimetilsulfóxido (2 ml) disuelto por medio de cromatografía RP (disolventes: acetonitrilo/agua/0,1 % en volumen HCOOH, CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio, en cuyo caso se obtuvo [4-fluoro-3-[7-morfolinil-2-(2-trietilsililetinil)quinazolin-4-il]fenil]-tiazol-2-il-metanol (64 mg, 0,114 mmol, MS: 561,2 [M+H⁺], 50% de rendimiento) en forma de un sólido de tipo cera.

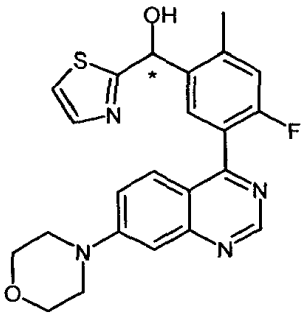
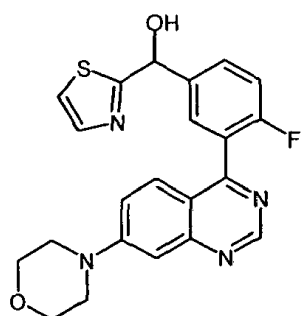
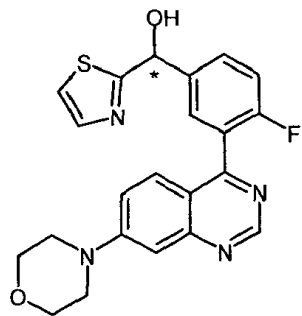


15 [4-Fluoro-3-[7-morfolinil-2-(2-trietilsililetinil)quinazolin-4-il]fenil]-tiazol-2-il-metanol (552 mg, 0,985 mmol) fue disuelto en metanol (102 ml). A continuación, se agregó solución de hidróxido de potasio (1,0 M, 15 ml, 15 mmol) y se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Después de finalizada la reacción se neutralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico (1,0 M, 15 ml, 15 mmol). A continuación, se agregaron acetato de etilo (500 ml), agua (100 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (150 ml). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas unidas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el filtrado fue concentrado al vacío hasta secarse. El residuo disuelto en dimetilsulfóxido (8 ml) fue purificado por medio de cromatografía flash en columna (gradiente: diclorometano/0-5% en volumen de etanol, CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio, en cuyo caso se obtuvo [3-(2-etinil-7-morfolinil-quinazolin-4-il)-4-fluorfenil]-tiazol-2-il-metanol (Ejemplo 208, 221 mg, 0,495 mmol, MS: 447,1 [M+H⁺], 50% de rendimiento) en forma de sólido.

Compuestos que fueron preparados de manera análoga a los Ejemplos 207 y 208, se encuentran en la siguiente tabla 6.

Tabla 6: Compuestos de la fórmula (I)

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
207		[4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	A	B	B
	MS: 437.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.71 (d, J=3.2, 1H), 7.64 (d, J=3.2, 1H), 7.62 (d, J=7.5, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.28 (d, J=10.9, 1H), 7.19 (d, J=2.1, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 2.49 (s, 3H)			
208		[3-(2-Etini-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-tiazol-2-il-metanol	B	B	D
	MS: 447.0 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.81 - 7.47 (m, 6H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, J=2.4, 1H), 6.99 (d, J=4.6, 1H), 6.08 (d, J=4.3, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H)			
209		[4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	D	D	A
	MS: 437.1 (m+H ⁺); R _t 4.77min (SFC, Chiracel OJ-H, CO ₂ / 15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.3, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (d, J=10.9, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.99 - 6.71 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.58 - 2.50 (m, 3H)			

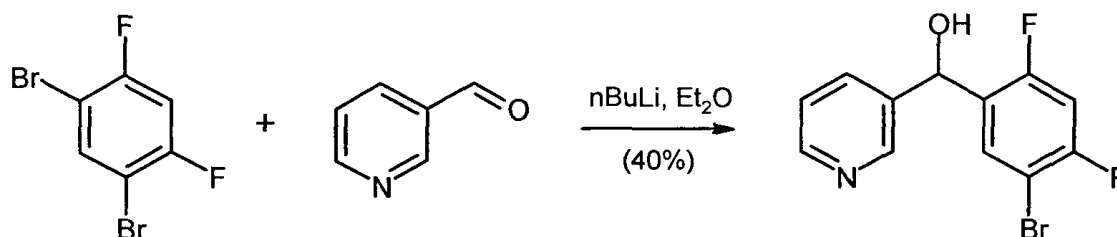
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
210		[4-fluoro-2-metil-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	B	B	A
	MS: 437.1 (M+H ⁺); R _t 6.01 min (SFC, Chiracel OJ-H, CO ₂ /15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.3, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (d, J=10.9, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.99 - 6.71 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.58 - 2.50 (m, 3H)			
211		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol	B	B	A
	MS: 423.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 4H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)			
212		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	A	D	A
	MS: 423.1 (M+H ⁺); R _t 15.65min (SFC, Chiracel OJ-H, CO ₂ /10 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.95 (d, J=4.6, 1H), 6.08 (d, J=4.5, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
213		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	A	C	A
	MS: 423.1 (M+H ⁺); R _t 18.36min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 10 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.96 (d, J=4.6, 1H), 6.08 (d, J=4.6, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H)			
214		[3-(2-Cloro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metanol	B	D	B
	MS: 454.1/456.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción relativa de intensidad de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.95 - 5.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 4H)			
215		[3-(2-Etínil-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 1)	A	C	D
	MS: 447.1 (M+H ⁺); R _t 10.67min (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano / 40 % en volumen 2-propanol)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.65 (d, J=3.2, 1H), 7.53 (qd, J=9.4, 2.7, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.18 (d, J=2.3, 1H), 6.97 (d, J=4.6, 1H), 6.09 (d, J=4.6, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H)			

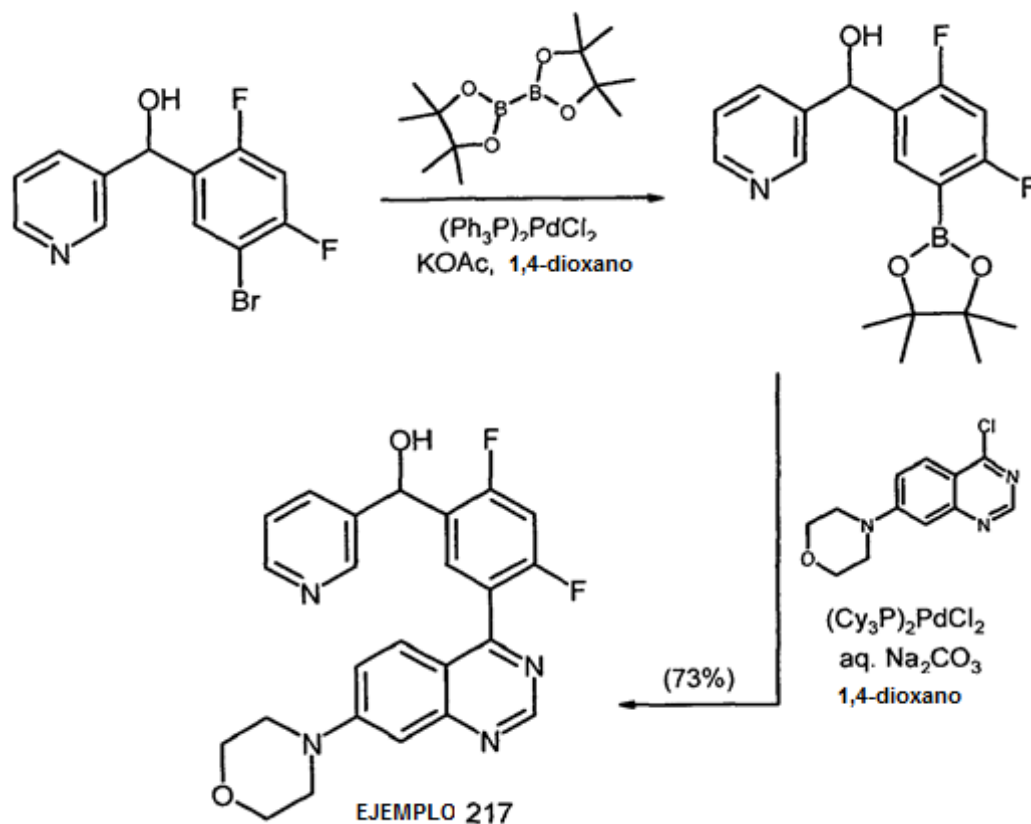
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.11 hERG]
216		[3-(2-Etynil-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-tiazol-2-il-metanol (Ena 2)	A	D	C
	MS: 447.1 (M+H ⁺); R _t 13.14min (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano / 40 % en volumen 2-propanol)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 7.73 (d, J=3.2, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.65 (d, J=3.2, 1H), 7.53 (qd, J=9.4, 2.7, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.18 (d, J=2.3, 1H), 6.97 (d, J=4.6, 1H), 6.09 (d, J=4.6, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H)			

Ejemplo 217

[2,4-Difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridin-3-il-metanol (217)



- 5 Bajo argón fue disuelto 1,5-dibromo-2,4-difluoro-benceno (500 mg, 1,78 mmol) en éter dietílico (10 ml) seco. La solución de reacción fue enfriada por medio de un baño de acetona/hielo seco a (-)65°C. Se agregó gota a gota n-butill-litio (solución al 15% en n-hexano, 1,23 ml, 1,96 mmol) durante 15 min a una temperatura constante de (-)65°C y la solución de reacción fue agitada durante otros 30 min a (-)65°C. A continuación, fue agregada gota a gota una solución preparada de nicotinaldehído (201 µl, 2,14 mmol) en éter dietílico (5 ml) seco a (-)65°C durante un lapso de tiempo de 15 min y la mezcla de reacción fue agitada durante otros 10 min para luego calentar durante el lapso de tiempo de una hora lentamente a 0 °C. Después de finalizar la reacción a la solución de reacción se introdujo solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa fue extraída tres veces con éter de t-butil-metilo. Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas en el evaporador giratorio. El producto crudo (aceite) fue purificado por medio de cromatografía en columna RP preparativa (gradiente de disolvente agua/acetonitrilo/0,1% en volumen de ácido trifluoroacético [5,5 min], CombiFlash Rf 200). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y concentradas al vacío. El residuo acuoso fue neutralizado con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y extraído tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas al vacío en el evaporador giratorio hasta secarse, en cuyo caso se obtuvo (5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-(3-piridil)metanol (215 mg, 0,717 mmol, MS: 300,0/302,0 [M+H⁺], 40% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

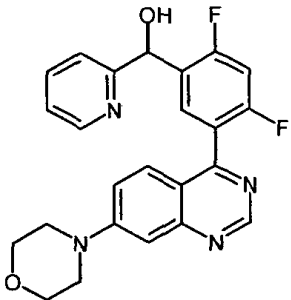
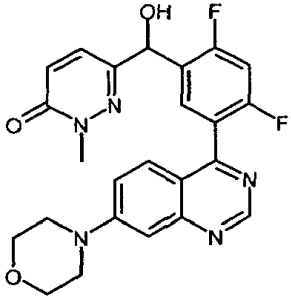
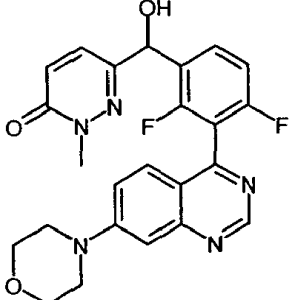


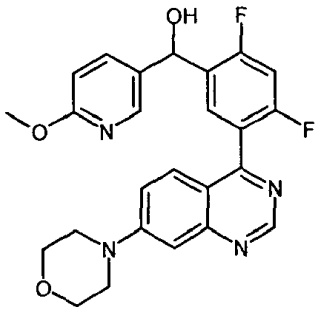
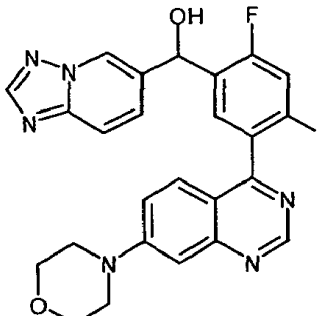
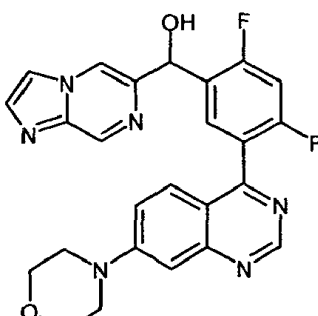
[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridin-3-il-metanol (Ejemplo 217) fue obtenido a partir de (5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-(3-piridil)metanol de modo análogo a los procedimientos de síntesis para la preparación de 1-[5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-piridin-3-il]-1-tiazol-2-il-etanol (Ejemplo 138).

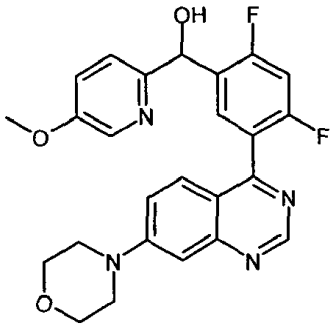
5 Compuestos que fueron preparados de modo análogo al Ejemplo 217, se encuentran en la siguiente tabla 7.

Tabla 7: Compuestos de la fórmula (I)

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.1 1 hERG]
217		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridin-3-il-metanol	B	A	A
	MS: 435.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.47 (dd, J=4.8, 1.6, 1H), 7.84 (t, J=8.2, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (qd, J=9.4, 2.8, 2H), 7.46 (t, J=10.1, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.36 (d, J=4.5, 1H), 6.06 (d, J=4.5, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			

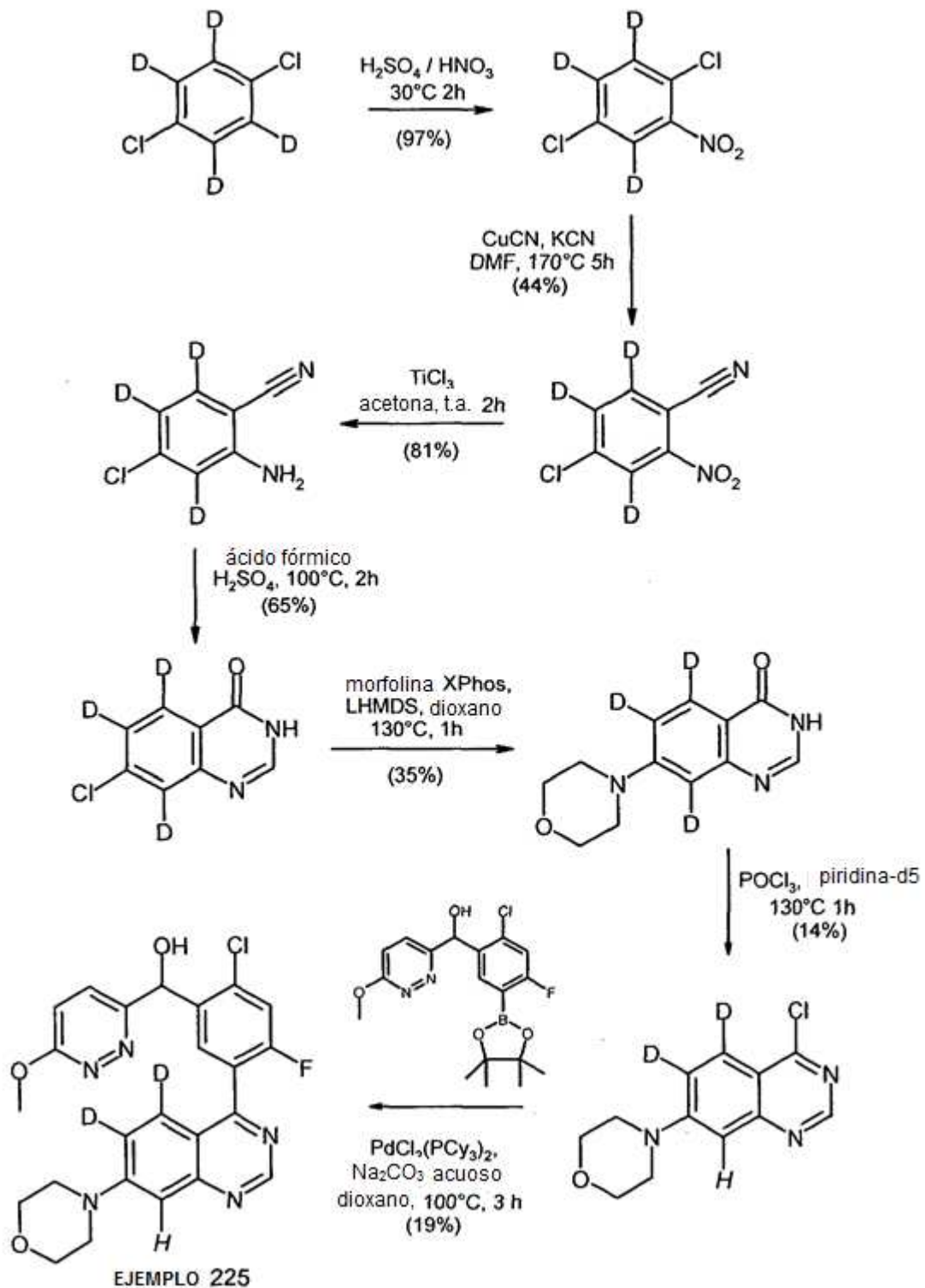
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.1 1 hERG]
218		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridin-2-il-metanol	B	A	B
	MS: 435.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 7.82 (td, J=7.7, 1.8, 1H), 7.68 (t, J=8.1, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.43 (t, J=10.1, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.34 (d, J=5.0, 1H), 6.02 (d, J=5.0, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H).			
219		6-[[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	B	B	B
	MS: 466.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.85 (t, J=8.1, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.3, 1H), 6.94 (d, J=9.6, 1H), 6.56 (d, J=4.8, 1H), 5.85 (d, J=4.8, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 4H)			
220		6-[[2,4-difluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	D	C	A
	MS: 466.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.75 (d, J=9.6, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (qd, J=9.4, 2.6, 2H), 7.32 (t, J=8.8, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.99 (d, J=9.7, 1H), 6.64 (d, J=5.1, 1H), 6.02 (d, J=5.1, 1H), 3.78 (t, J=4.9, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (t, J=4.9, 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.1 1 hERG]
221		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridin-3-il)-metanol	B	B	B
	MS: 465.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.4, 1H), 7.84 (t, J=8.2, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 2.5, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (t, J=10.2, 1H), 7.21 (d, J=2.3, 1H), 6.79 (d, J=8.6, 1H), 6.22 (d, J=4.0, 1H), 5.99 (d, J=3.7, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H)			
222		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-metanol	B	B	A
	MS: 475.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.98 - 8.95 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88 (t, J=8.1, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.48 (t, J=10.1, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H)			
223		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il-metanol	C	B	A
	MS: 475.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 9.06 - 9.02 (m, 1H), 8.83 (t, J=1.3, 1H), 8.25 - 8.22 (m, 1H), 7.86 (d, J=1.0, 1H), 7.76 (t, J=8.1, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (t, J=10.1, 1H), 7.24 (d, J=2.1, 1H), 6.53 (d, J=4.7, 1H), 6.16 (d, J=4.5, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 4H)			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN-PK	IC ₅₀ pADN-PK	K _i [Kv1.1 1 hERG]
224		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-piridin-2-il)-metanol	B	B	B
	MS: 465.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.68 (t, J=8.1, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.23 (d, J=4.9, 1H), 5.98 (d, J=4.6, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)			

Ejemplo 225:

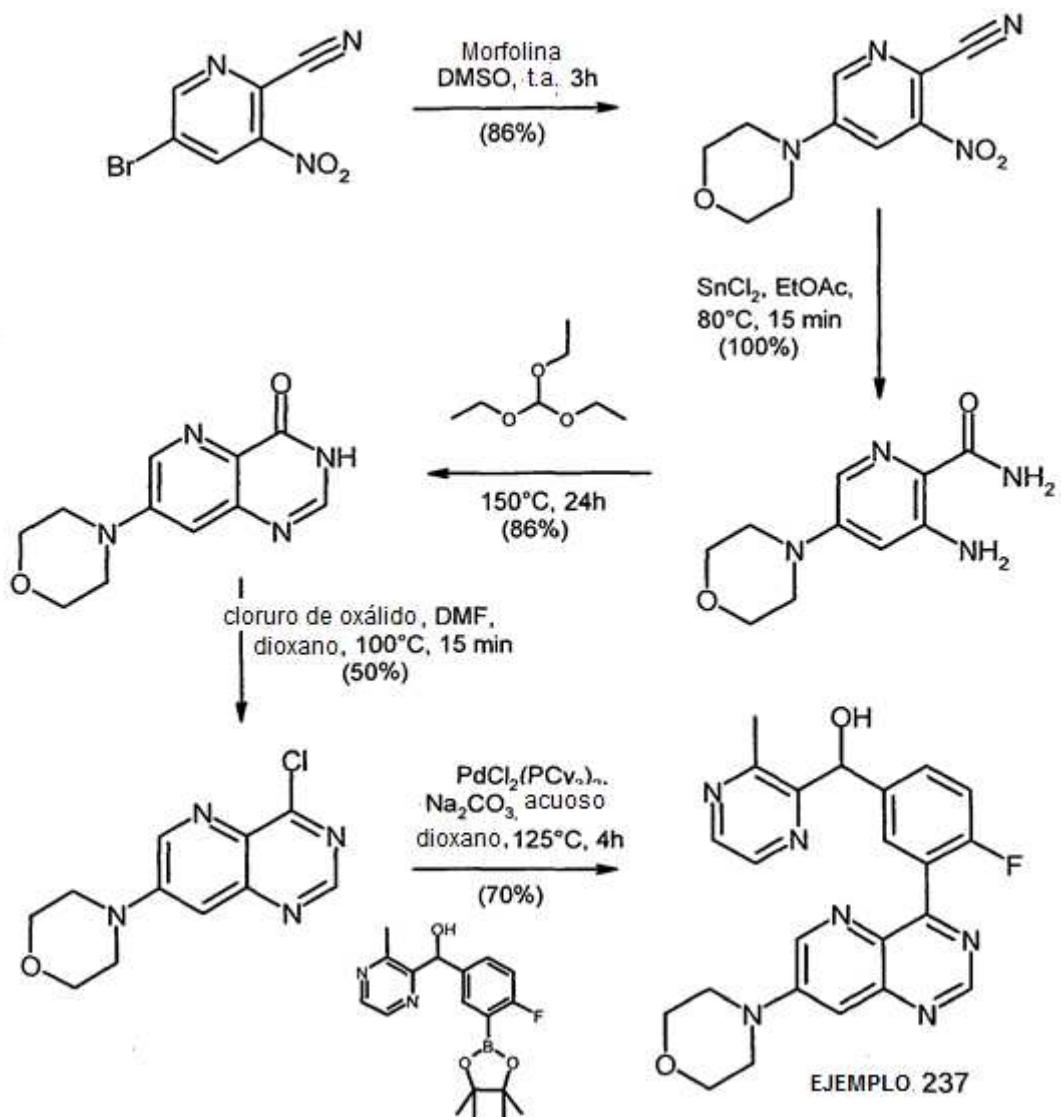
[2-Cloro-5-(5,6-dideuterio-7-morfolin-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)metanol (225)



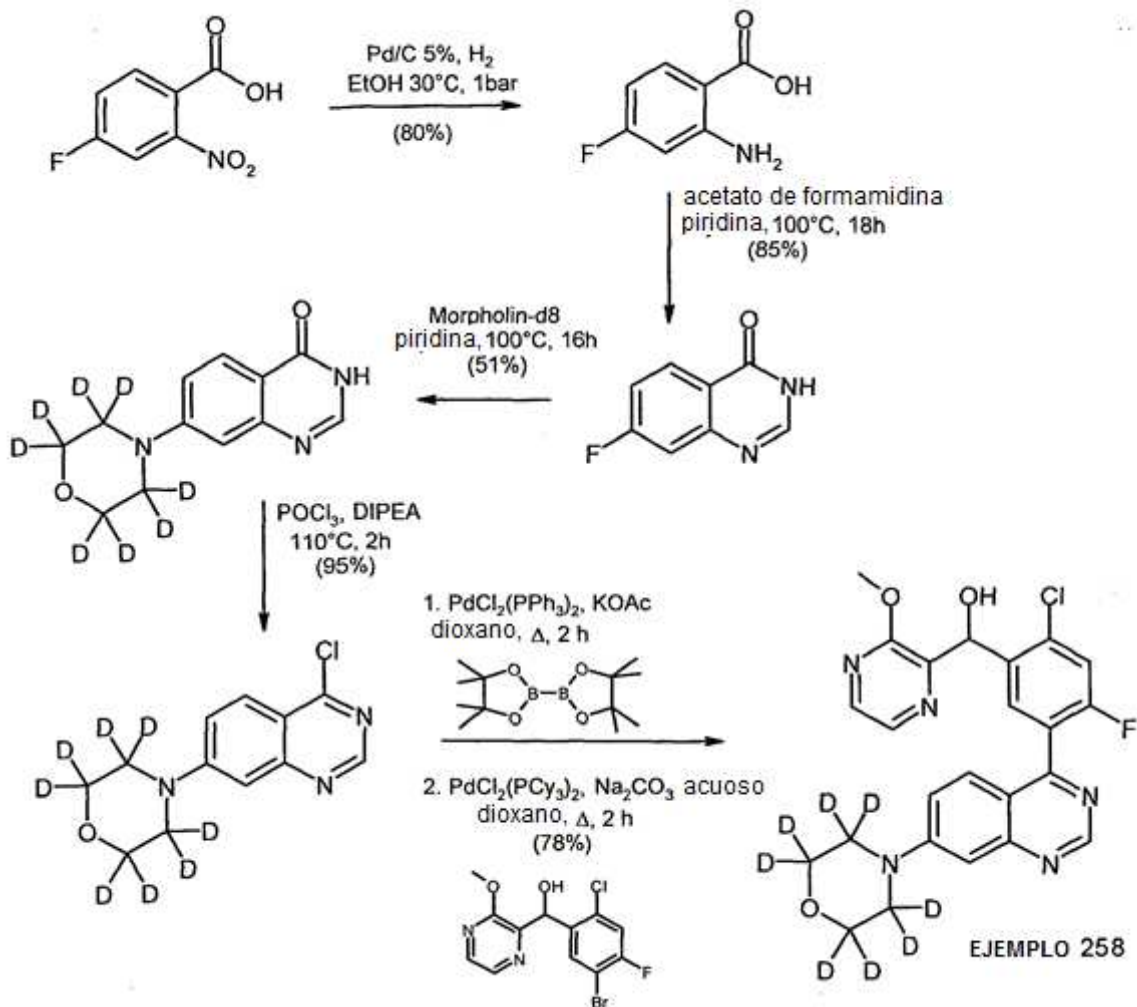
Mediante reacción de 5,6,8-trideuterio-7-morfolin-3H-quinazolin-4-ona con oxiclورو de fósforo se obtuvo 4-cloro-5,6-dideuterio-7-N-morfolinil-quinazolina.

Ejemplo 237:

- 5 [4-Fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (237)

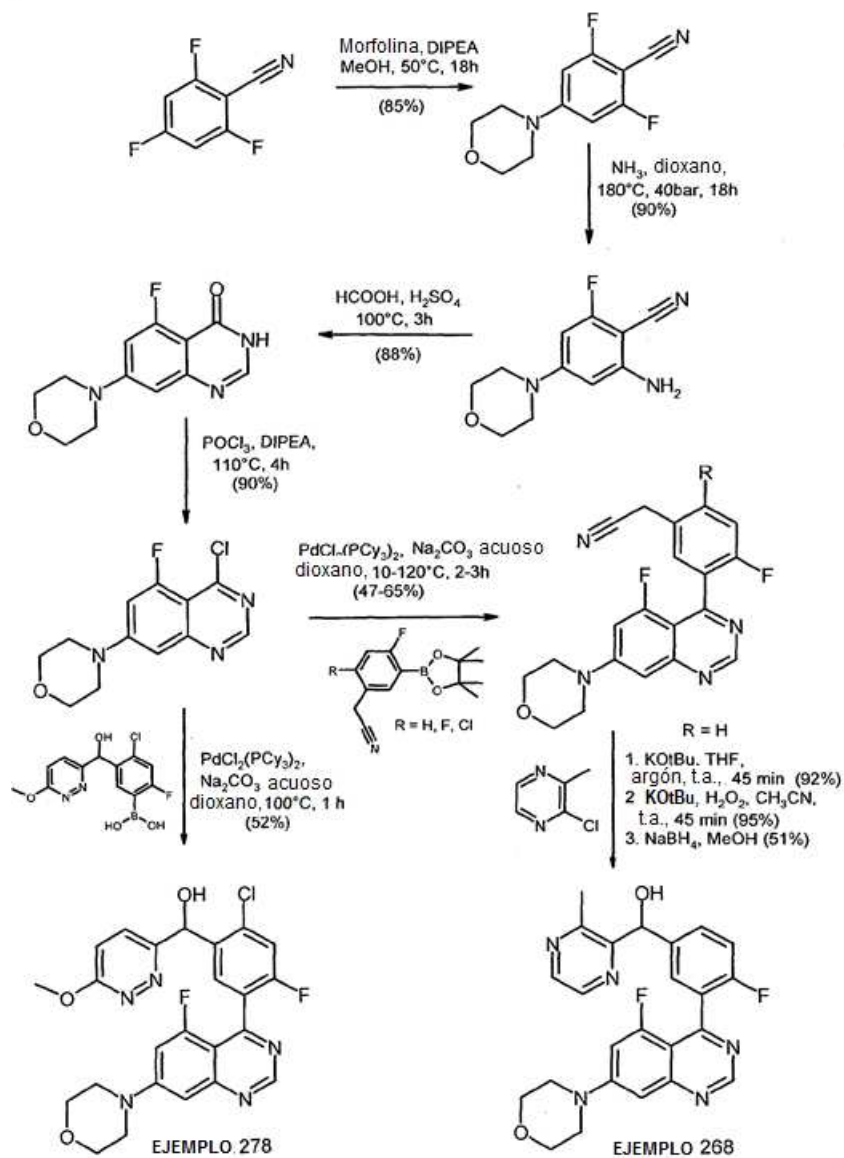
**Ejemplo 258:**

[2-Cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-morfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)metanol (258)

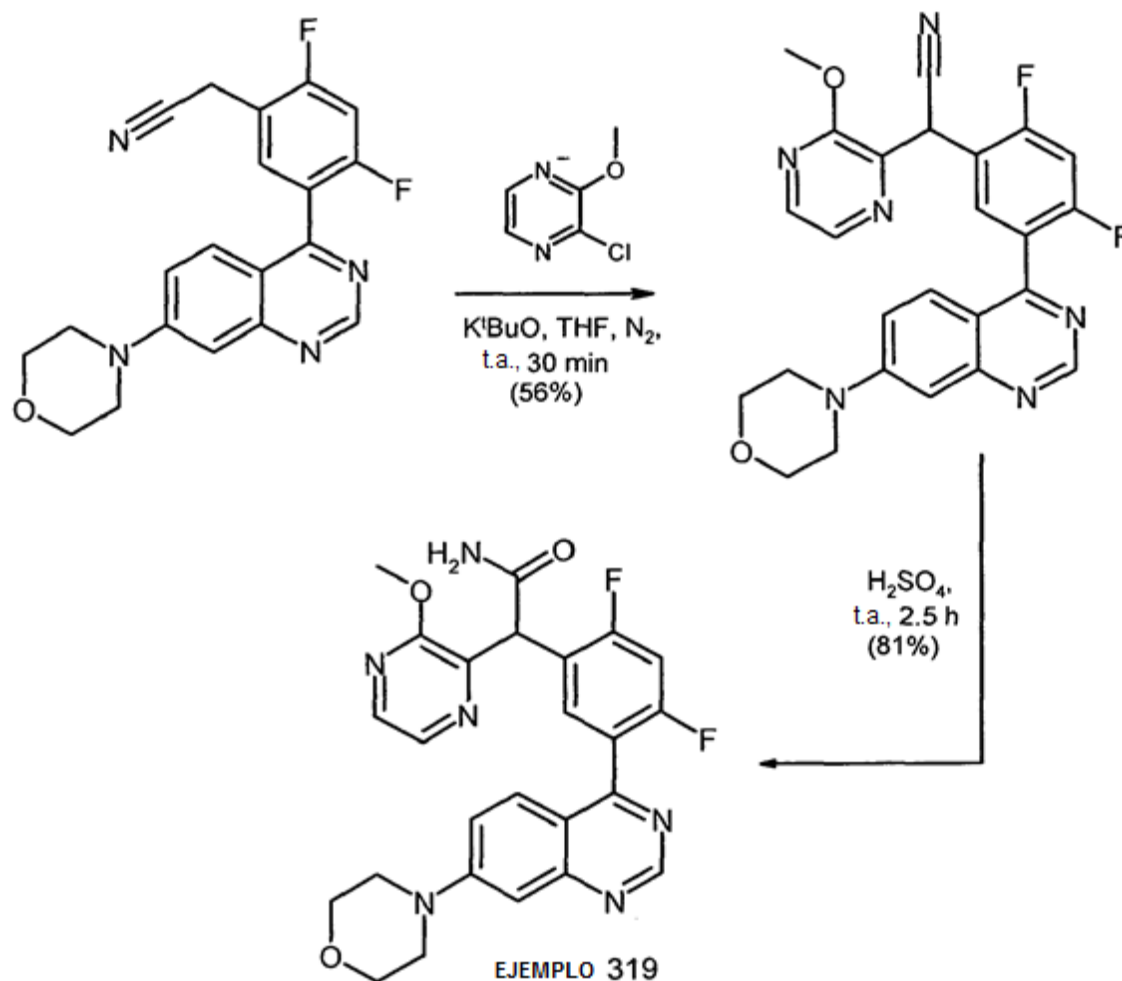


Ejemplos 268 y 278:

[4-Fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (268), [2-cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (278)

**Ejemplo 319:**

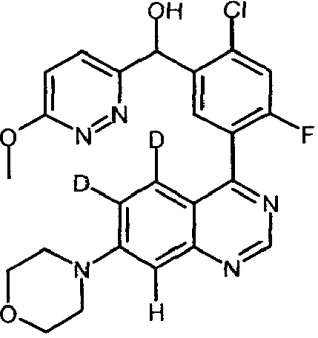
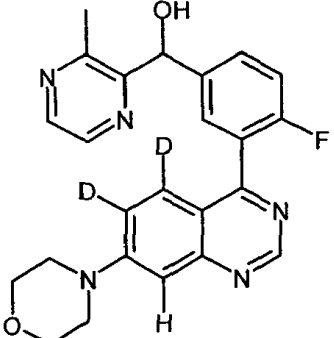
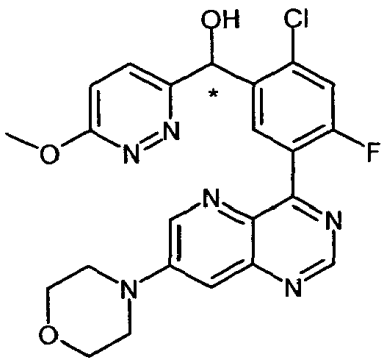
2-[2,4-Difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-pirazin-2-il)-acetamida (319)

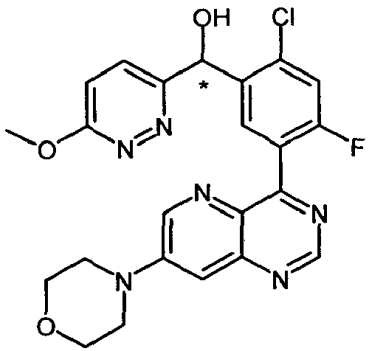
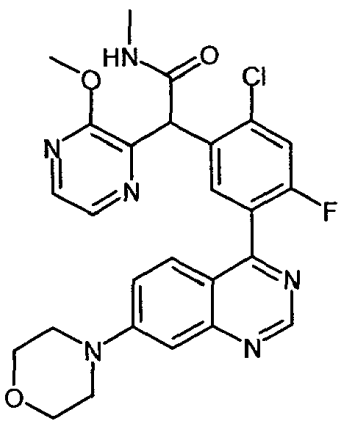


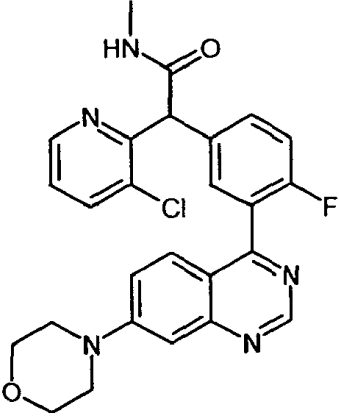
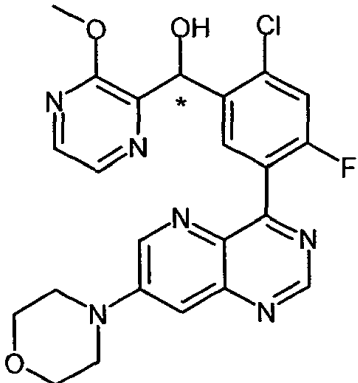
5 [2,4-Difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetonitrilo (300 mg, 0,82 mmol) y 2-Cloro-3-metoxi-pirazin (297 mg, 1,97 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano. A continuación, durante 10 min se hizo pasar nitrógeno por la solución. Luego, a la solución de reacción se agregó ter-butilato de potasio (193 mg, 1,72 mmol) y durante 30 min se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de finalizada la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada con solución saturada de NH_4Cl , diluida con agua destilada (30 ml) y extraída tres veces con diclorometano (de a 30 ml). La fase orgánica fue secada sobre NaSO_4 , extraída y se concentrada hasta secarse al vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flas en columna (gradiente: diclorometano/0-5 % en volumen de etanol, CombiFlash Rf 200, 40 g columna de sílice, $\lambda = 220 \text{ nm}$). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio. Se obtuvo 2-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-pirazin-2-il)-acetonitrilo (218 mg, 0,46 mmol; MS: 475,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 56% de rendimiento) en forma de sólido.

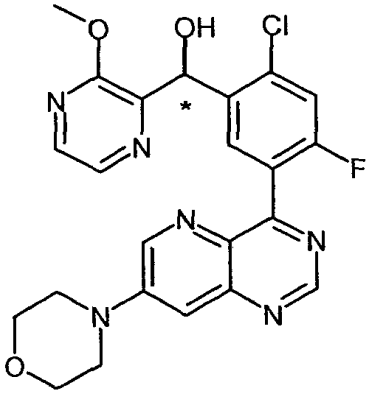
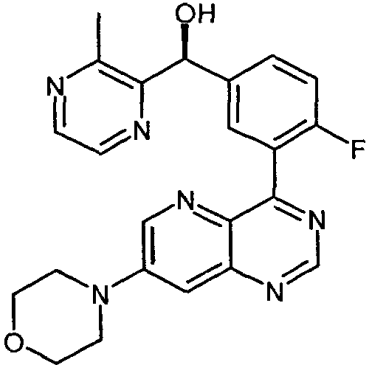
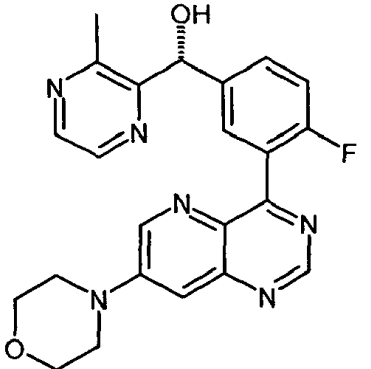
15 [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-pirazin-2-il)-acetonitrilo (218 mg, 0,46 mmol) fue cargado inicialmente en el matraz de reacción y, a continuación, fue disuelto con H_2SO_4 (al 95-98%, 3,53 ml, 64 mmol). La solución de reacción fue agitada durante 2,5 h a temperatura ambiente. Después de finalizada la reacción fue adicionado hielo (80 g) a la solución de reacción. A continuación, se neutralizó cuidadosamente con solución de NaOH (al 32 %, 10,6 ml). La suspensión obtenida fue diluida con agua destilada (50 ml) y fue extraída tres veces con diclorometano (de a 100 ml). La fase orgánica fue secada sobre NaSO_4 , extraída y concentrada hasta secarse al vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía flash en columna (gradiente: diclorometano/0-12 % en volumen de etanol, CombiFlash Rf 200, 40 g columna de sílice, $\lambda = 220 \text{ nm}$). Las fracciones de producto adecuadas fueron purificadas y los disolventes fueron retirados en el evaporador giratorio. Se obtuvo 2-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-pirazin-2-il)-acetamida (182 mg, 0,37 mmol, MS: 493,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 81% de rendimiento) en forma de sólido.

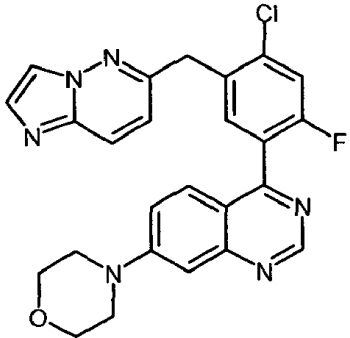
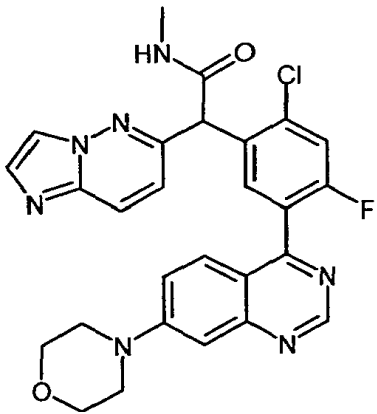
25 Compuestos que fueron obtenidos de manera correspondiente a los EJEMPLOS 225, 237, 258, 268, 278 y 319 así como de manera análoga a los procedimientos de síntesis de los Ejemplos 1, 2, 37, 137, 121, 217, se encuentran en la siguiente tabla 8:

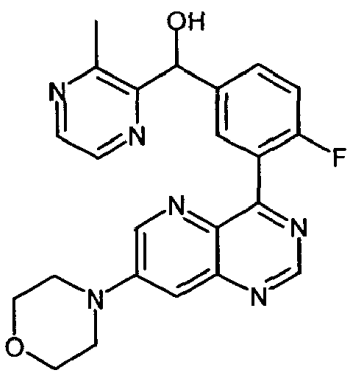
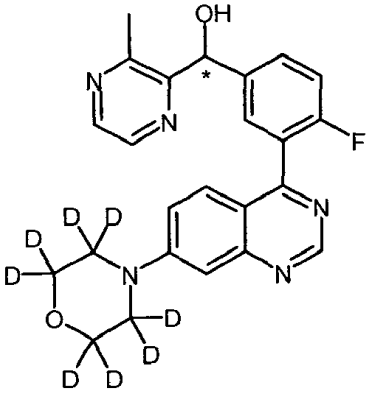
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
225		[2-Cloro-5-(5,6-dideuterio-7-morfolino-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)metanol	B	A	A
	<p>MS: 484.3/486.3 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)</p>	<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.8, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 6.61 (d, J=5.0, 1H), 6.23 (d, J=5.0, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.49 - 3.36 (m, 4H).</p>			
226		[3-(5,6-dideuterio-7-morfolino-quinazolin-4-il)-4-fluoro-fenil]-(3-metilpirazin-2-il)metanol	B	A	A
	<p>MS: 434.4/436.4 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)</p>	<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.34 - 6.20 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 4H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).</p>			
227		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 1)	B	B	A

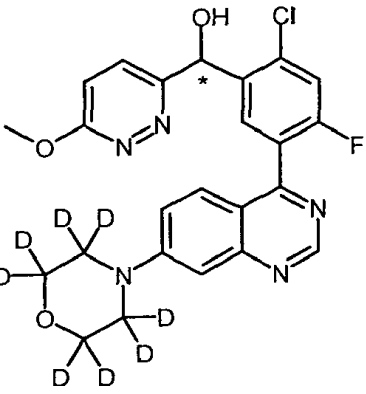
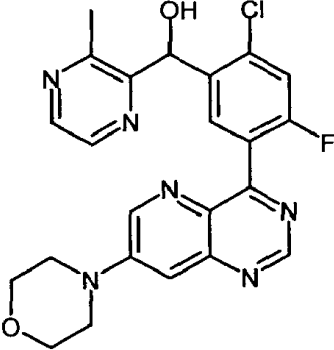
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 483.2/485.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33); R _t 8.37min (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano / 90 % en volumen 2-propanol)	v. racemato			
228		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]- (6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 2)	D	D	A
	MS: 483.2/485.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33); R _t 12.45min (HPLC, Chiralpak AD-H, n-heptano / 90 % en volumen 2-propanol)	v. racemato			
229		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-pirazin-2-il)-N-metil-acetamida	C	B	A
	MS: 523.3/525.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.26 (q, J=4.5, 1H), 8.13 (d, J=2.8, 1H), 8.11 (d, J=2.8, 1H), 7.73 (d, J=9.6, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.3, 1H), 7.47 (d, J=7.7, 1H), 7.20 (d, J=2.2, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.61 (d, J=4.6, 3H).			

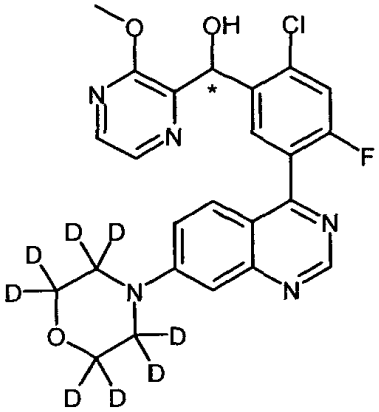
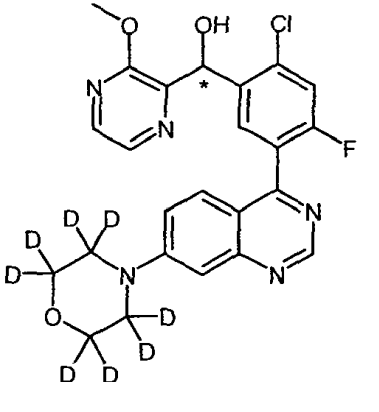
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
230		2-(3-Cloro-piridin-2-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-N-metil-acetamida	C	C	B*
	MS: 492.3/494.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.51 (dd, J=4.7, 1.4, 1H), 8.03 (q, J=4.4, 1H), 7.92 (dd, J=8.1, 1.5, 1H), 7.63 (dd, J=9.4, 2.7, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 4H), 3.51 - 3.40 (m, 4H), 2.60 (d, J=4.6, 3H).			
231		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-[3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	C	B	A
	MS: 483.1/485.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R _t 8.72min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol)	v. racemato			

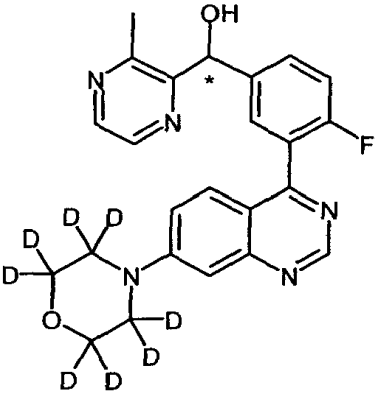
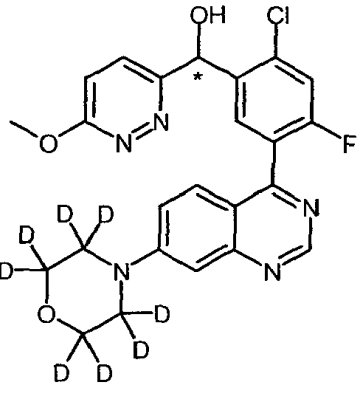
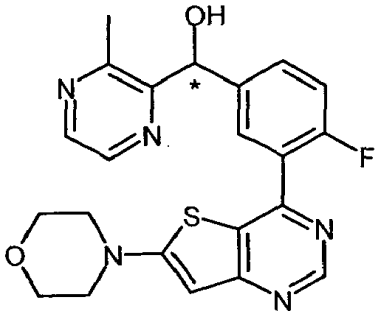
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
232		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	C	D	A
MS: 483.1/485.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R _t 7.27min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol)		v. racemato			
233		(S)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	C	D	A
MS: 433.1 (M+H ⁺); R _t 4.40min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ /40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
234		(R)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A

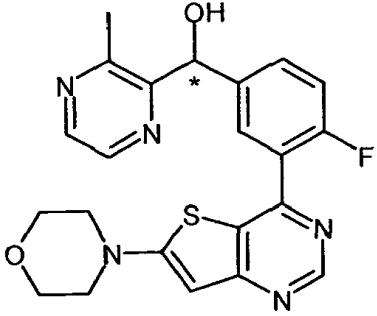
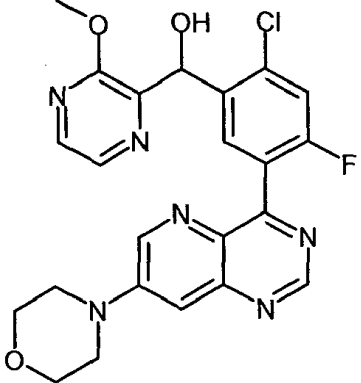
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 433.1 (M+H ⁺); R _t 3.01min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ /40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
235		4-(4-Cloro-2-fluoro-5-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil-fenil)-7-morfolin-4-il-quinazolina	A	A	A*
	MS: 475.1/477.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.4, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.20 (d, J=2.5, 1H), 7.16 (d, J=9.4, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H).			
236		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-N-metil-acetamida	D	C	A*
	MS: 532.2/534.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.56 (q, J=4.5, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.5, 1H), 7.81 (d, J=9.5, 1H), 7.77 (d, J=1.2, 1H), 7.74 (d, J=7.6, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.55 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 7.12 (d, J=9.5, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.65 (d, J=4.6, 3H).			

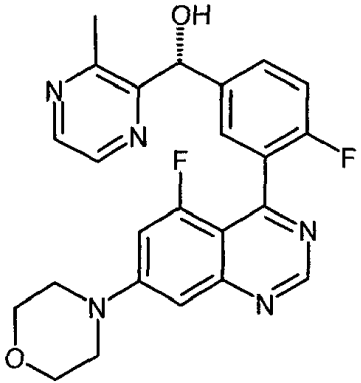
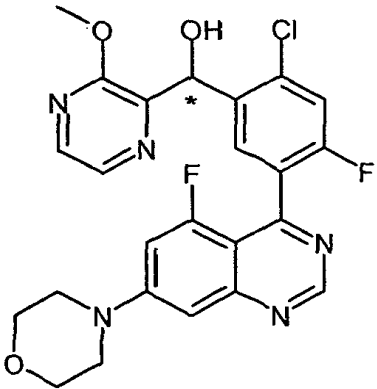
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
237		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	C
	MS: 433.3 (M+H ⁺)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.18 (s, 1H), 9.02 (d, J=2.9, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 2H), 7.64 (dd, J=6.7, 2.2, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, J=2.9, 1H), 7.31 (dd, J=9.7, 8.6, 1H), 6.28 (d, J=5.4, 1H), 6.06 (d, J=5.4, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.56 - 3.50 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).</p>			
238		[4-fluoro-3-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metilpirazin-2-il)metanol (Ena 2)	A	A	B
	MS: 440.4 (M+H ⁺); R _t 10.58min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 30 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	V. racemato			

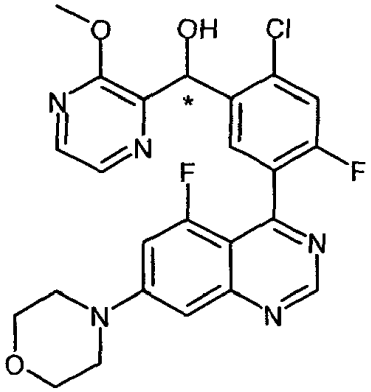
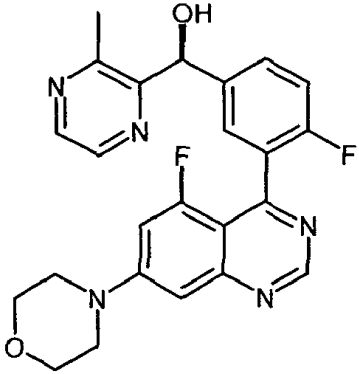
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
239		[2-Cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)metanol (Ena 2)	C	D	B
	MS: 490.3/492.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R _t 5.20min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
240		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	C	B	A
	MS: 467.3/469.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.23 (s, 1H), 9.06 (d, J=2.9, 1H), 8.43 (d, J=2.5, 1H), 8.33 (d, J=2.5, 1H), 8.05 (d, J=7.5, 1H), 7.54 (d, J=9.2, 1H), 7.48 (d, J=2.9, 1H), 6.65 - 6.27 (m, 1H), 6.25 - 6.22 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.58 - 3.52 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).			

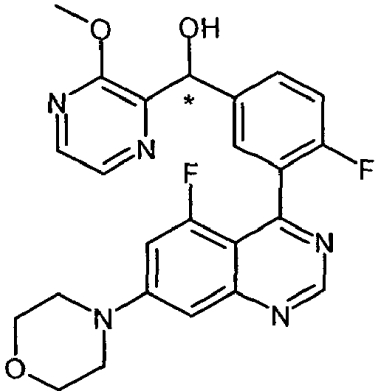
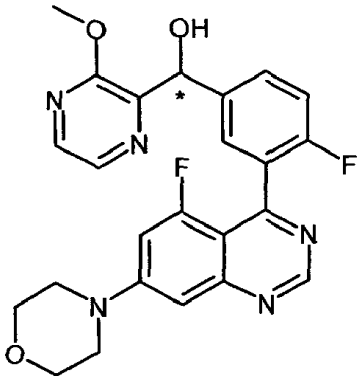
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
241		[2-Cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)metanol (Ena 2)	A	A	C
<p>MS: 490.2/492.2 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R_t 6.47min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>		v. racemato			
242		[2-Cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)metanol (Ena 1)	A	A	B
<p>MS: 490.2/492.2 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R_t 2.91min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>		v. racemato			

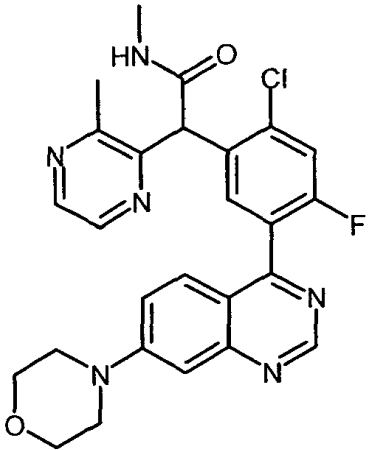
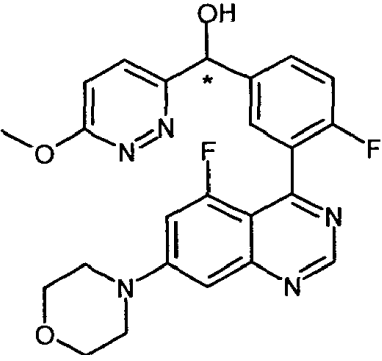
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
243		(S)-[4-fluoro-3-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metilpirazin-2-il)metanol (Ena 1)	C	B	B
MS: 440.4 (M+H ⁺); R _t 8.16min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 30 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
244		[2-cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)metanol (Ena 1)	A	A	B
MS: 490.1/492.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33); R _t 3.39min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
245		[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	A	A	A*

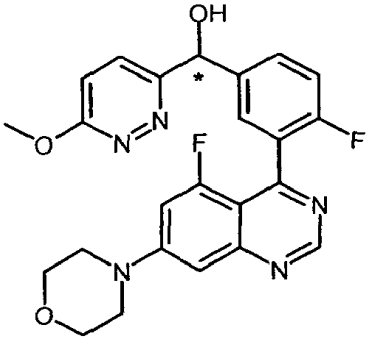
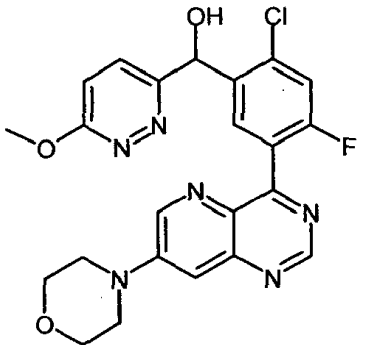
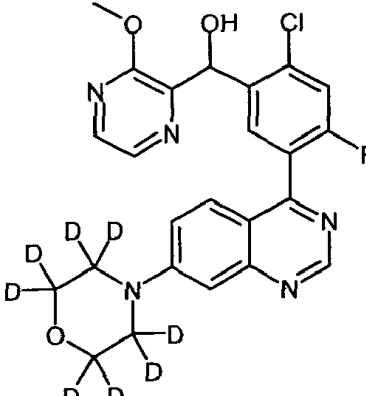
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 438.1 (M+H ⁺); R _t 4.70min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 30 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
246		[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	B	B	A*
	MS: 438.1 (M+H ⁺); R _t 7.04min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 30 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
247		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	C	C	B
	MS: 483.1/485.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.22 (s, 1H), 9.04 (d, J=2.9, 1H), 8.16 (d, J=2.7, 1H), 8.08 (d, J=2.7, 1H), 8.02 (d, J=7.6, 1H), 7.51 (d, J=9.3, 1H), 7.47 (d, J=2.8, 1H), 6.32 - 6.28 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.57 - 3.52 (m, 4H).			

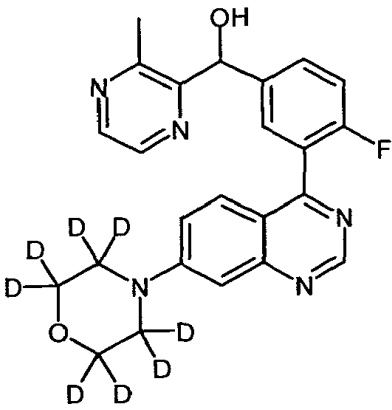
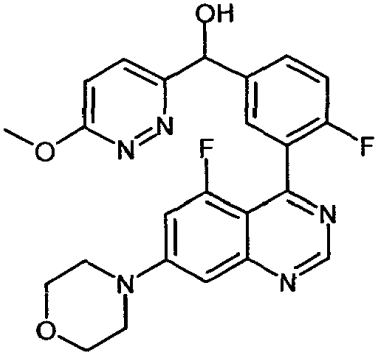
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
248		(R)-[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A
	MS: 450.1 (M+H ⁺); R _t 7.18min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
249		[2-Chloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	A	A	A*
	MS: 500.2/502.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 7.94min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
250		[2-Cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	A	A	A*
	MS: 500.2/502.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 3.46min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol)	v. racemato			
251		(S)-[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	B	B	A*
	MS: 450.1 (M+H ⁺); R _t 8.84min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
252		[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	A	A	A*
	MS: 466.2 (M+H ⁺); R _t 10.46min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
253		[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	C	C	A*
	MS: 466.2 (M+H ⁺); R _t 7.37min (SFC, Chiralcel OD-H, CO ₂ / 25 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

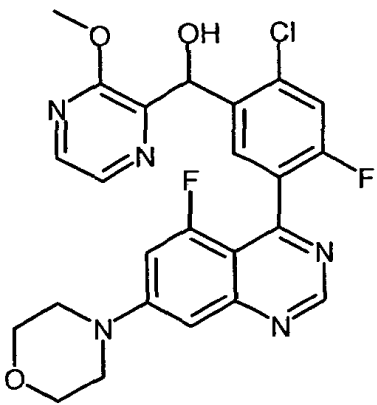
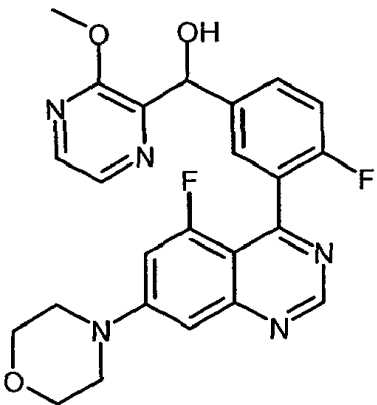
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
254		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-N-metil-2-(3-metil-pirazin-2-il)-acetamida	C	D	A*
	MS: 507.2/509.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.6, 1H), 8.39 (d, J=2.5, 1H), 8.30 (q, J=4.5, 1H), 7.74 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.55 (dd, J=9.5, 2.4, 1H), 7.47 (d, J=7.7, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.78 (t, J=5.8, 3.9, 4H), 3.46 (t, J=4.9, 4H), 2.63 (d, J=4.5, 3H), 2.52 (s, 3H).			
255		[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 2)	C	A	A*
	MS: 466.2 (M+H ⁺); R _t 10.43min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

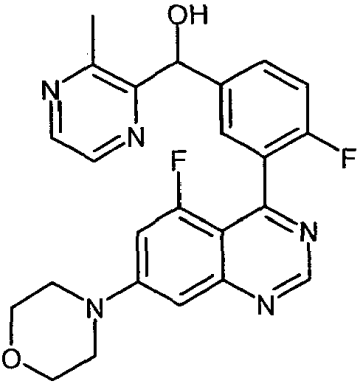
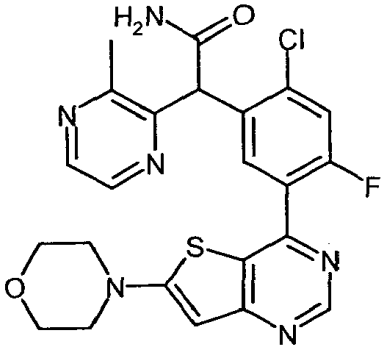
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
256		[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)-metanol (Ena 1)	A	A	A*
MS: 466.2 (M+H ⁺); R _t 7.26min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
257		[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)-metanol	B	B	A
MS: 483.2/485.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33)		1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.21 (s, 1H), 9.04 (d, J=2.9, 1H), 7.96 (d, J=7.5, 1H), 7.68 (d, J=9.2, 1H), 7.58 (d, J=9.3, 1H), 7.46 (d, J=2.9, 1H), 7.22 (d, J=9.1, 1H), 6.60 (d, J=4.9, 1H), 6.23 (d, J=4.9, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.57 - 3.51 (m, 4H).			
258		[2-cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)metanol	B	A	A*

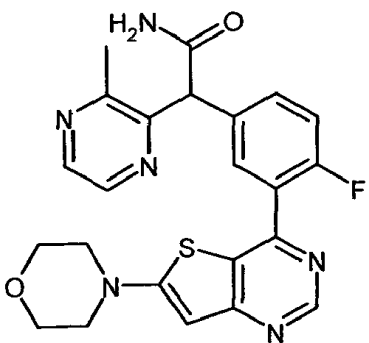
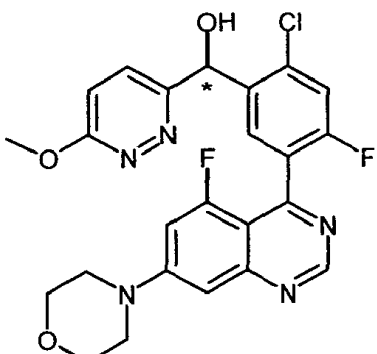
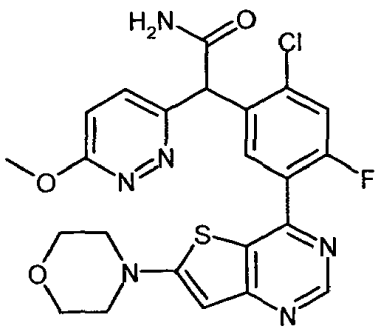
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 490.1/492.3 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.7, 1H), 8.11 (d, J=2.7, 1H), 7.97 (d, J=7.8, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.34 (d, J=5.9, 1H), 6.31 (d, J=5.9, 1H), 4.00 (s, 3H).			
259		[4-fluoro-3-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metilpirazin-2-il)metanol	A	A	A*
	MS: 440.4 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.30 (d, J=5.3, 1H), 6.08 (d, J=4.6, 1H), 2.55 (s, 3H).			
260		[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)-metanol	A	A	A
	MS: 466.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (d, J=6.1, 1H), 7.69 (d, J=9.2, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (dt, J=15.3, 2.7, 1H), 7.29 (ddd, J=9.8, 8.5, 3.1, 1H), 7.21 (t, J=9.2, 1H), 7.08 (d, J=2.4, 1H), 6.57 - 6.43 (m, 1H), 6.00 (d, J=4.4, 1H), 4.00 (d, J=2.9, 3H), 3.81 - 3.69 (m, 4H), 3.53 - 3.40 (m, 4H).			

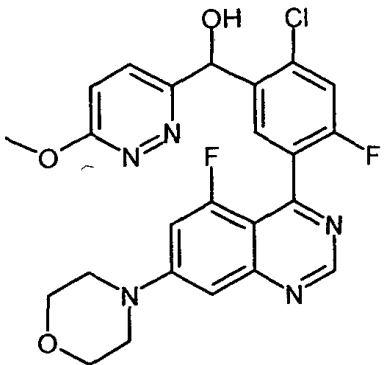
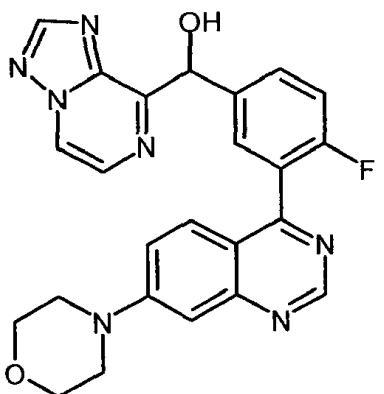
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
261		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-pirazin-2-il)-acetamida	C	B	B
	MS: 527.2/529.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.07 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.8, 1H), 8.07 (d, J=2.8, 1H), 7.56 (d, J=7.7, 1H), 7.51 (d, J=9.7, 1H), 7.41 - 6.85 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 4H).			
262		[2-Cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)metanol	A	A	A*
	MS: 490.2/492.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.8, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.4, 1H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.63 (d, J=5.0, 1H), 6.23 (d, J=5.0, 1H), 4.00 (s, 3H).			

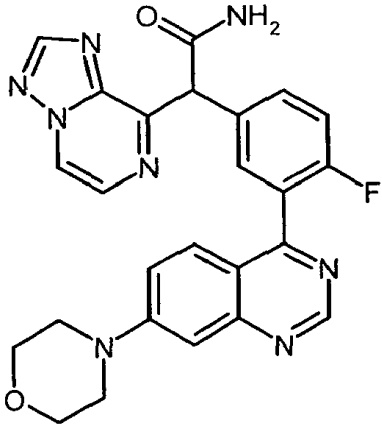
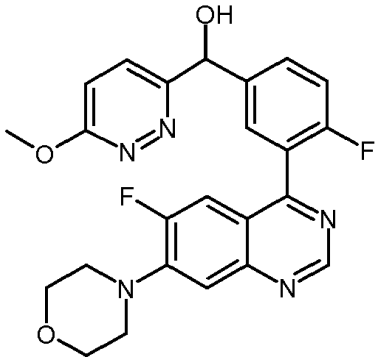
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
263		[2-Cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 2)	C	D	A*
	MS: 500.1/502.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:30); R _t 6.17min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
264		[2-Cloro-4-fluoro-5-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A*
	MS: 472.1/474.0 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.93 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.5, 1H), 8.33 (d, J=2.4, 1H), 8.11 (d, J=7.9, 1H), 7.63 (d, J=9.9, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (d, J=6.0, 1H), 6.23 (d, J=4.6, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 2.73 (s, 3H).			
265		[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A*

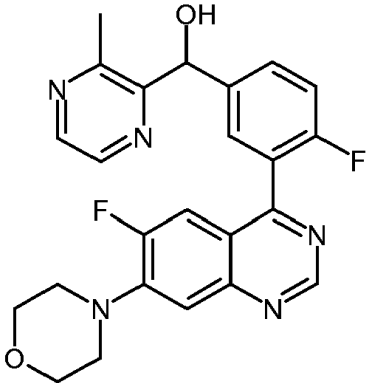
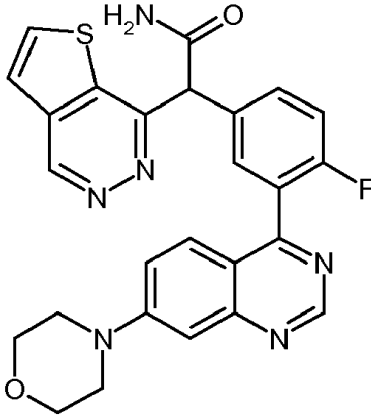
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 438.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.88 (s, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 2H), 7.67 (dd, J=7.0, 2.3, 1H),			
		7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.38 (dd, J=10.3, 8.6, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.32 (d, J=5.4, 1H), 6.08 - 6.05 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 4H), 2.54 (s, 3H).			
266		[2-Cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A*
	MS: 500.2/502.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (400 MHz, 90°C, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.7, 1H), 8.07 (d, J=2.7, 1H), 7.90 (d, J=8.0, 1H), 7.39 (d, J=9.7, 1H), 7.29 (dd, J=15.2, 2.3, 1H), 7.07 (d, J=2.3, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.51 - 3.44 (m, 4H).			
267		[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A*
	MS: 466.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, 90°C, DMSO-d6) ppm = 9.05 (s, 1H), 8.15 (d, J=2.5, 1H), 8.11 (d, J=2.5, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J=2.2, 1H), 6.09 - 5.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 4H).			

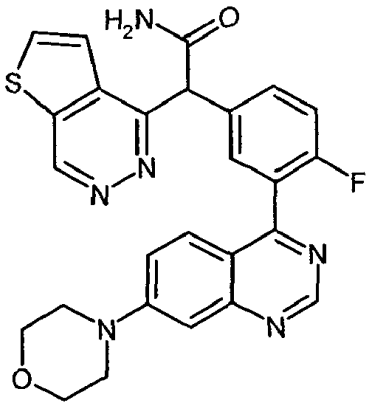
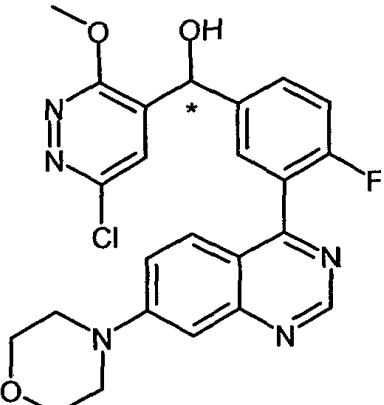
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
268		[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	A	A	A*
	MS: 450.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 6.06 (d, J=5.4, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.53 - 3.43 (m, 4H), 2.53 (s, 3H).			
269		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-2-(3-metil-pirazin-2-il)-acetamida	B	B	A*
	MS: 499.1/501.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.87 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.6, 1H), 8.40 (d, J=2.7, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (d, J=10.0, 1H), 7.55 (d, J=7.8, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).			

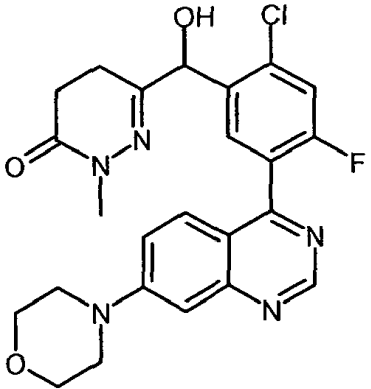
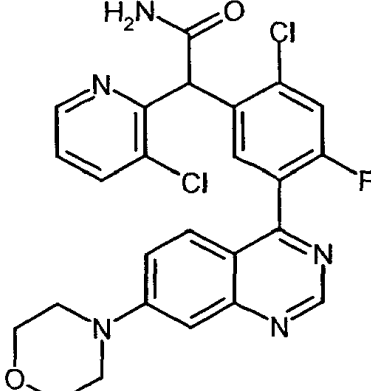
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
270		2-[4-fluoro-3-(6-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-2-(3-metil-pirazin-2-il)-acetamida	B	C	A*
	MS: 465.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.88 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 2H), 7.67 (dd, J=7.1, 2.3, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.44 - 3.39 (m, 4H), 2.53 (s 3H).			
271		[2-Cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 1)	A	A	A
	MS: 500.1/502.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:32); R _t 4.25min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6/DMSO, 120 °C) ppm = 9.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.24 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 4H).			
272		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(6-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-acetamida	B	B	A*

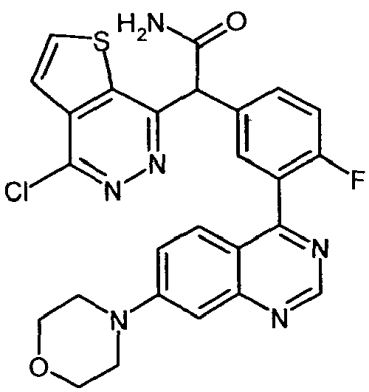
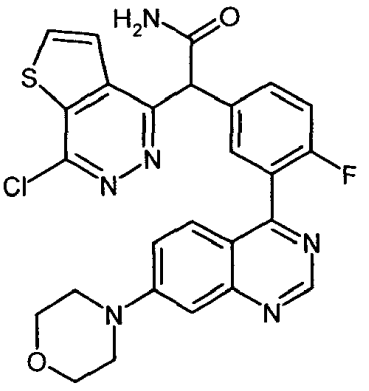
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 515.2/517.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.89 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.7, 1H), 7.74 (d, J=10.0, 1H), 7.47 (d, J=9.2, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J=9.2, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 4H).			
278		[2-Cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	A	A	A*
	MS: 500.2/502.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (400 MHz, 120°C, DMSO-d6) ppm = 9.05 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.8, 1H), 7.60 (d, J=9.1, 1H), 7.40 (d, J=9.6, 1H), 7.23 (dd, J=15.2, 2.5, 1H), 7.11 (d, J=9.1, 1H), 7.06 (d, J=2.5, 1H), 6.25 (d, J=5.1, 1H), 6.16 (d, J=5.1, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H).			
279		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il-metanol	B	C	A*
	MS: 458.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, J=4.5, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, J=4.5, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, J=9.9, 8.5, 1H), 7.20 (d, J=2.1, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 4H).			

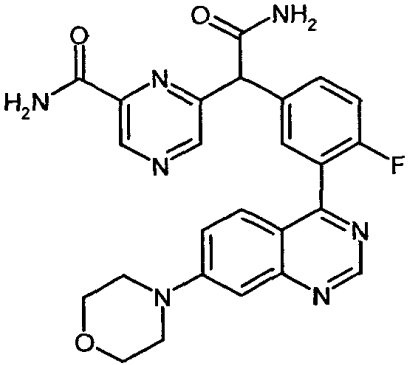
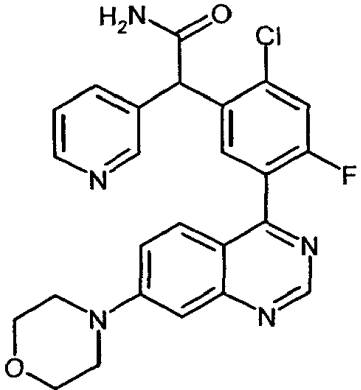
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
280		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il-acetamida	C	D	A*
	MS: 485.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 9.02 (d, J=4.5, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.5, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (dd, J=9.4, 2.9, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H).			
282		[4-fluoro-3-(6-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)-metanol	D	D	A*
	MS: 466.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.24 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, J=13.6, 3.1, 1H), 7.21 (d, J=9.2, 1H), 6.53 (d, J=4.3, 1H), 6.03 (d, J=4.4, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.36 - 3.27 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
283		[4-fluoro-3-(6-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	C	D	A
	MS: 450.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.23 (s, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 6.32 (d, J=5.5, 1H), 6.10 (d, J=5.5, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.36 - 3.27 (m, 4H), 2.57 (s, 3H).			
284		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-tieno[2,3-d]piridazin-7-il-acetamida	B	D	A*
	MS: 501.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.59 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.3, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.57 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.50 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.19 (d, J=2.5, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 9.09 - 9.09 (m, 0H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
285		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-tieno[2,3-d]piridazin-4-il-acetamida	B	D	B
	MS: 501.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.83 - 9.79 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.4, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.49 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.40 (dd, J=9.8, 8.4, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.5, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H).			
286		(6-Cloro-3-metoxi-piridazin-4-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ena 1)	C	C	A*
	MS: 482.1/484.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 5.83min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

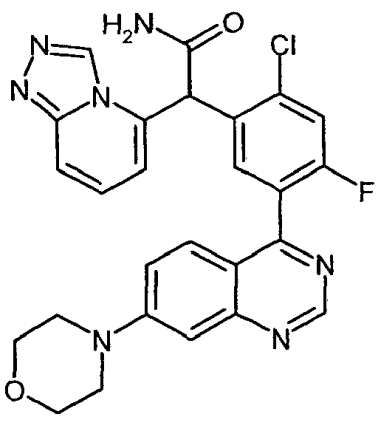
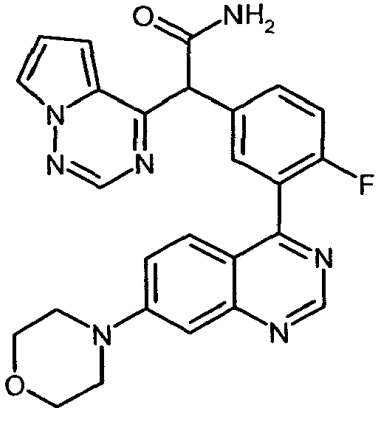
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
288		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-2-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona	C	C	A*
	MS: 484.2/486.2 (M+H ⁺) (Cl isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.8, 1H), 7.68 (d, J=9.5, 1H), 7.57 (dd, J=9.4, 2.8, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.4, 1H), 7.21 (d, J=2.3, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 3H).			
289		2-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-cloro-piridin-2-il)-acetamida	A	B	B
	MS: 512.2/514.2/516.2 (M+H ⁺) (Cl ₂ isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:71:21)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.44 (dd, J=4.7, 1.5, 1H), 7.95 (dd, J=8.1, 1.5, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.6, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 2.9, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.41 (d, J=7.6, 1H), 7.35 (dd, J=8.1, 4.7, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.4, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
290		2-(4-Cloro-tieno[2,3-d]piridazin-7-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetamida	B	C	D
	MS: 535.3/537.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.4, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.56 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.51 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
291		2-(7-Cloro-tieno[2,3-d]piridazin-4-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetamida	B	C	D
	MS: 535.2/537.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.4, 1H), 7.86 (d, J=5.4, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.56 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.50 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, J=2.4, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H).			

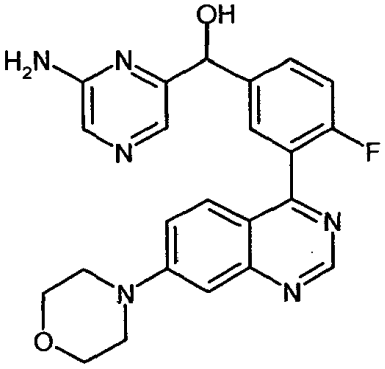
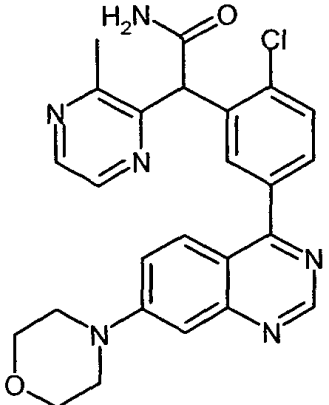
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
292		Amida de ácido 6-{Carbamoil-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metil}-pirazin-2-carboxílico	C	D	A
	MS: 488.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.6, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.5, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			
293		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-piridin-3-il-acetamida	B	C	A
	MS: 478.2/480.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:30)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, J=3.9, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.5, 1H), 7.67 (d, J=7.7, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.4, 1H), 7.37 (dd, J=7.9, 4.8, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H).			

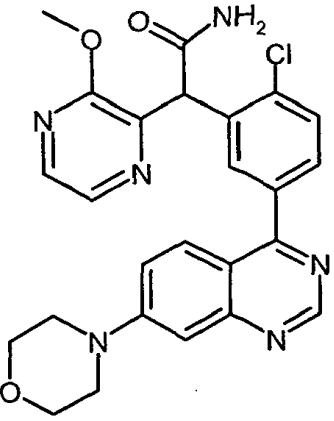
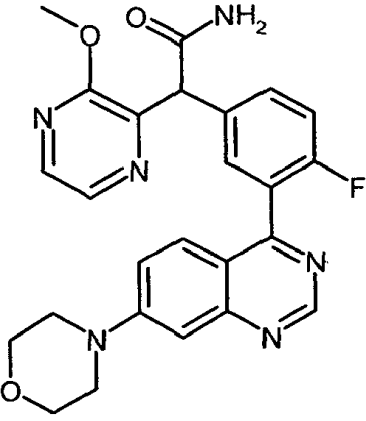
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
294		2-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-piridin-3-il-acetamida	B	D	A
	MS: 462.3 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.3, 1H), 8.48 (dd, J=4.8, 1.6, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dt, J=8.0, 2.0, 1H), 7.61 (t, J=8.2, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.38 (dd, J=7.9, 4.7, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.3, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			
295		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-piridin-3-il-acetamida	C	D	A
	MS: 444.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.0, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			

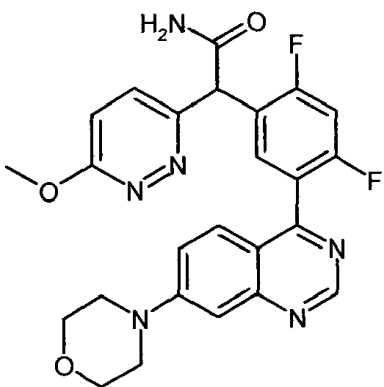
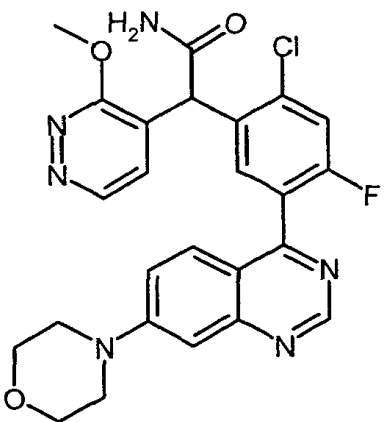
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
296		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metil-pirazin-2-il)-metanol	C	C	A
	MS: 432.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.40 (d, J=4.3, 1H), 5.87 (d, J=4.3, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).			
297		2-(5-Cloro-piridin-3-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetamida	C	D	C
	MS: 478.3/480.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.4, 1H), 8.52 (d, J=1.9, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (tt, J=6.9, 2.3, 2H), 7.53 (qd, J=9.4, 2.8, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			

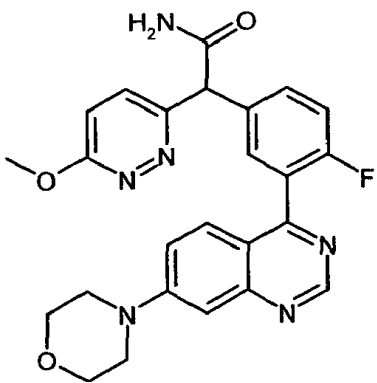
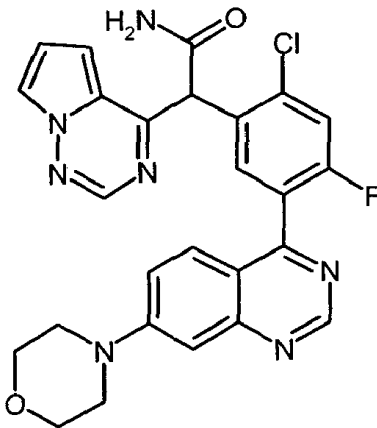
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
298		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il-acetamida	C	D	A
	MS: 518.2/520.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.21 (d, J=0.8, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.5, 1H), 7.79 (d, J=9.2, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.38 (dd, J=9.2, 6.9, 1H), 7.19 (d, J=2.3, 1H), 6.57 (d, J=6.9, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			
299		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-pirrollo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il-acetamida	C	D	D
	MS: 484.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13.68 (d, J=4.0, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.21 (dd, J=4.4, 2.7, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.81 (dd, J=4.3, 1.7, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 4H), 3.53 - 3.38 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
300		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-piridazin-3-il-acetamida	C	D	A
	MS: 479.2/481.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (dd, J=4.9, 1.6, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, J=9.6, 1H), 7.71 (d, J=7.6, 1H), 7.65 (dd, J=8.5, 4.9, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.4, 1H), 7.53 (dd, J=5.6, 2.1, 1H), 7.52 (dd, J=4.7, 2.0, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.5, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.78 (dd, J=5.8, 4.0, 4H), 3.46 (dd, J=6.0, 3.9, 4H).			
301		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3,5-dimetil-pirazin-2-il)-acetamida	C	B	A
	MS: 507.2/509.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.47 (d, J=7.7, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.4, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
302		<p>(6-Amino-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol</p>	B	C	A
	<p>MS: 433.1 (M+H⁺)</p>	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.10 (d, J=4.3, 1H), 5.60 (d, J=4.3, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).</p>			
303		<p>2-[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metil-pirazin-2-il)-acetamida</p>	C	C	B
	<p>MS: 475.2/477.2 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)</p>	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.05 (s, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 7.87 (d, J=9.4, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.51 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.5, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.52 - 3.39 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).</p>			

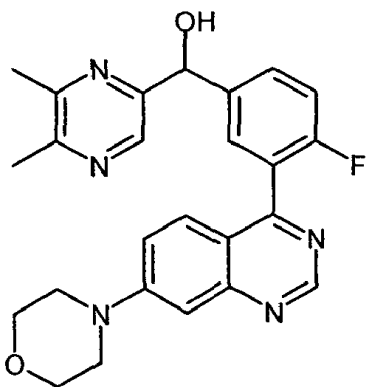
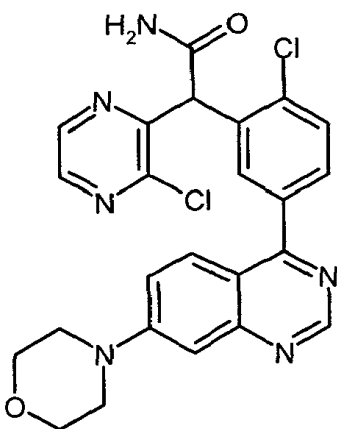
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
304		2-[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxipirazin-2-il)-acetamida	C	C	A
	MS: 491.3/493.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.8, 1H), 8.10 (d, J=2.8, 1H), 7.89 (d, J=9.4, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.1, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.6, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H).			
305		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxipirazin-2-il)-acetamida	C	C	A
	MS: 475.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.8, 1H), 8.10 (d, J=2.8, 1H), 7.63 (dd, J=9.4, 2.8, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
306		2-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-acetamida	C	D	A
	MS: 493.3 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (t, J=8.2, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 7.18 (d, J=9.2, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H).			
307		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-piridazin-4-il)-acetamida	B	C	A
	MS: 509.2/511.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:39)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.7, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.46 (d, J=7.5, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 7.08 (dd, J=4.7, 0.5, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
308		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(6-metoxipiridazin-3-il)-acetamida	C	D	A
	MS: 475.3 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.2, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.2, 1H), 7.18 (d, J=9.2, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.78 (dd, J=5.8, 3.9, 4H), 3.44 (dd, J=5.8, 4.1, 4H).			
309		2-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-[3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-(4E)-iliden]-acetamida	D	D	D
	MS: 518.2/520.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 13.76 (d, J=3.9, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.7, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.8, 1H), 7.51 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.32 (dd, J=2.7, 1.7, 1H), 7.18 (d, J=2.4, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.26 (dd, J=4.4, 2.7, 1H), 4.87 (dd, J=4.4, 1.7, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H).			

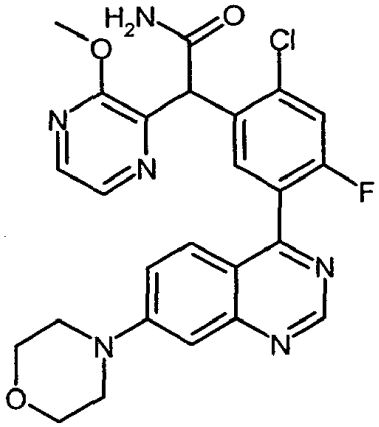
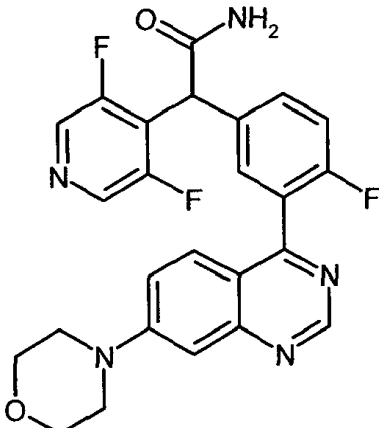
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
310		2-[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-acetamida	D	D	B
	MS: 491.2/493.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.73 (dd, J=8.2, 2.1, 1H), 7.70 (d, J=8.2, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.46 (d, J=9.2, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 7.18 (d, J=9.2, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			
311		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-acetamida	D	D	A
	MS: 509.3/511.3 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J=9.5, 1H), 7.68 (d, J=7.5, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.6, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.90 (d, J=9.6, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
312		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)-acetamida	D	D	A
	MS: 508.3/510.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.4, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, J=2.4, 1H), 6.36 (dd, J=9.1, 1.3, 1H), 5.90 (dd, J=7.1, 1.3, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.77 (dd, J=5.8, 4.0, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.40 (s, 3H).			
313		2-(3-Cloro-piridin-2-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetamida	C	C	B
	MS: 478.2/480.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.51 (dd, J=4.7, 1.5, 1H), 7.93 (dd, J=8.1, 1.5, 1H), 7.64 (dd, J=9.4, 2.9, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.39 (dd, J=9.9, 8.7, 1H), 7.36 (dd, J=8.1, 4.7, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 4H).			

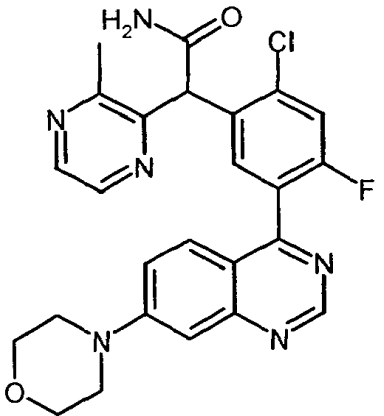
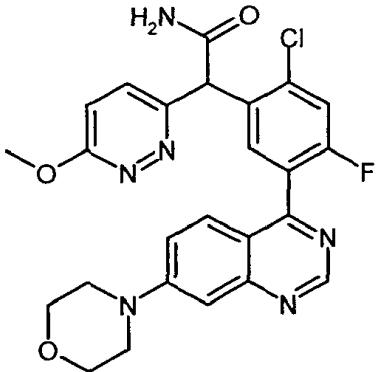
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
314		(5,6-dimetil-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	C	B	B
	MS: 446.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.32 (d, J=4.2, 1H), 5.84 (d, J=4.0, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).			
315		2-[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-cloro-pirazin-2-il)-acetamida	D	D	C
	MS: 495.0/497.1/499.1 (M+H ⁺) (Cl ₂ Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:75:20)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.07 (s, 1H), 8.60 (d, J=2.5, 1H), 8.45 (d, J=2.5, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.88 (d, J=9.5, 1H), 7.75 (dd, J=8.3, 2.1, 1H), 7.71 (d, J=8.2, 1H), 7.66 (d, J=2.1, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			

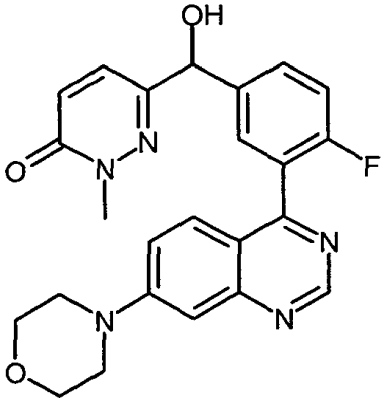
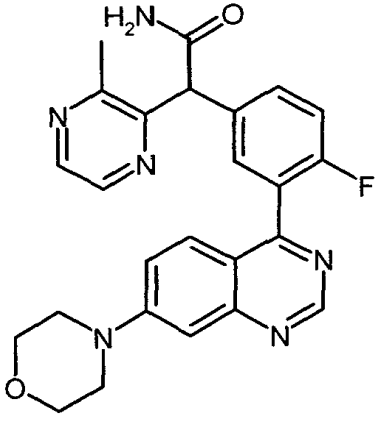
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
316		2-[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxipirazin-2-il)-acetamida	D	C	B
	MS: 475.4 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.05 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.9, 2H), 7.94 (d, J=9.4, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.41 (dd, J=9.6, 8.6, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.5, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
317		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-acetamida	D	D	B
	MS: 475.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 4H), 7.47 (d, J=9.6, 1H), 7.44 (dd, J=9.8, 8.5, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.2, 1H), 6.90 (d, J=9.6, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (t, J=4.9, 4H).			

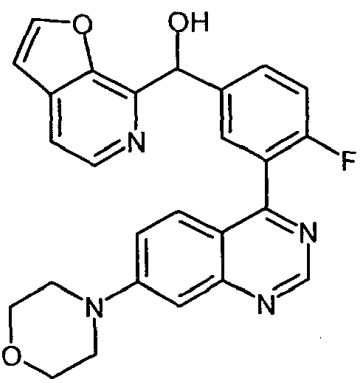
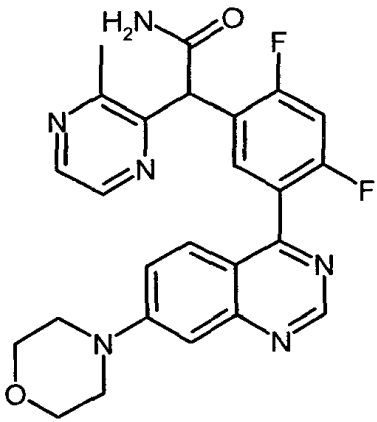
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
318		2-(3,5-dimetil-pirazin-2-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetamida	C	D	A
	MS: 473.4 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60 (dd, J=9.5, 2.9, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.5, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (dd, J=5.8, 4.0, 4H), 3.44 (dd, J=6.0, 3.9, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).			
319		2-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxipirazin-2-il)-acetamida	C	C	A
	MS: 493.4 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.8, 1H), 8.11 (d, J=2.8, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (dd, J=5.8, 4.0, 4H), 3.45 (dd, J=6.0, 3.9, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
320		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metoxi-pirazin-2-il)-acetamida	C	B	A
	MS: 509.3/511.3 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.8, 1H), 8.09 (d, J=2.8, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.6, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.55 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.51 (d, J=7.6, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.66 (m, 4H), 3.56 - 3.37 (m, 4H).			
321		2-(3,5-difluoro-piridin-4-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetamida	C	B	B
	MS: 480.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (d, J=2.2, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.59 - 3.40 (m, 4H).			

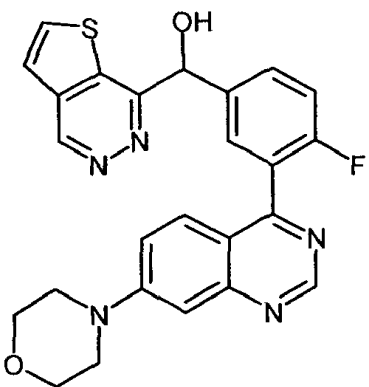
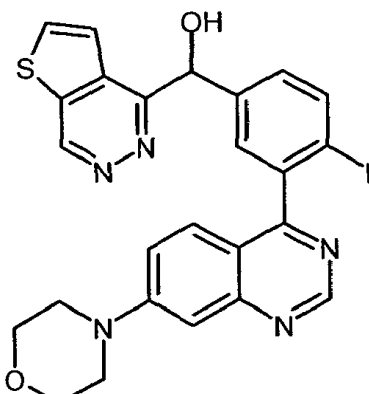
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
322		2-(4-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-acetamida	B	B	C
	MS: 496.2/498.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (d, J=2.3, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.44 (dt, J=20.5, 9.0, 2H), 7.20 (d, J=2.1, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			
323		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-acetamida	B	B	B
	MS: 518.2/520.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (d, J=10.0, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.5, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.5, 1H), 7.76 (d, J=1.2, 1H), 7.72 (d, J=7.6, 1H), 7.60 (dd, J=9.5, 3.2, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 7.11 (d, J=9.5, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
324		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metil-pirazin-2-il)-acetamida	B	B	A
	MS: 493.3/495.3 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.5, 1H), 8.38 (d, J=2.5, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.5, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.48 (d, J=7.6, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.4, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.78 (dd, J=5.8, 4.0, 4H), 3.45 (dd, J=5.9, 3.9, 4H), 2.55 (s, 3H).			
325		2-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-acetamida	D	D	B
	MS: 509.2/511.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=9.5, 1H), 7.71 (d, J=7.6, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J=9.2, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 7.17 (d, J=9.2, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H).			

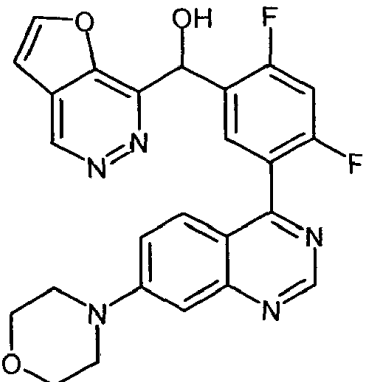
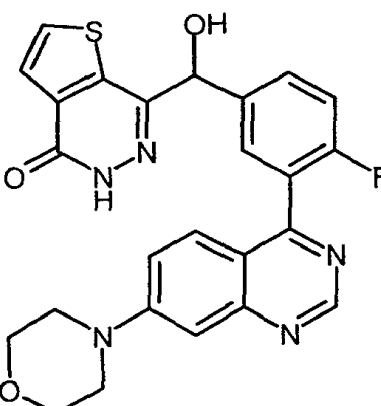
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
326		6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	C	B	A
	MS: 448.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, J=9.6, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.93 (d, J=9.6, 1H), 6.46 (d, J=4.3, 1H), 5.66 (d, J=4.3, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 4H).			
327		2-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metil-pirazin-2-il)-acetamida	C	D	A
	MS: 459.3 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.4, 1H), 8.38 (d, J=2.6, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 5H), 7.38 (dd, J=10.6, 8.5, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 2.54 (s, 3H).			

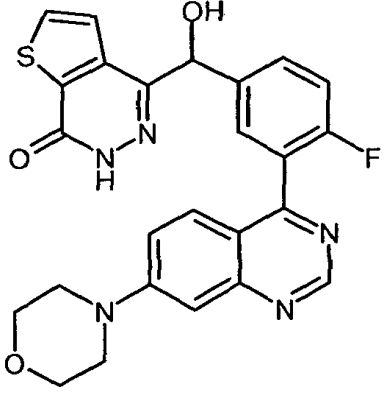
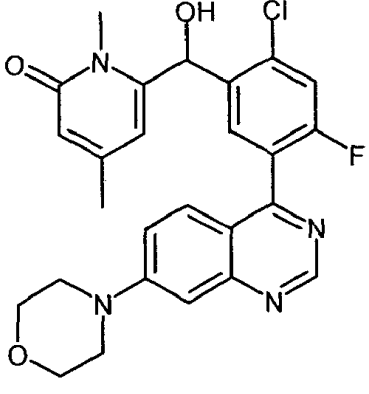
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
328		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-c]piridin-7-il-metanol	A	A	D
	MS: 457.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.2, 1H), 8.21 (d, J=2.2, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (d, J=5.2, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.36 (dd, J=9.9, 8.4, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, J=2.2, 1H), 6.32 (d, J=5.0, 1H), 6.25 (d, J=5.0, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			
329		2-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(3-metil-pirazin-2-il)-acetamida	C	C	A
	MS: 477.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.6, 1H), 8.39 (d, J=2.7, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.5, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).			

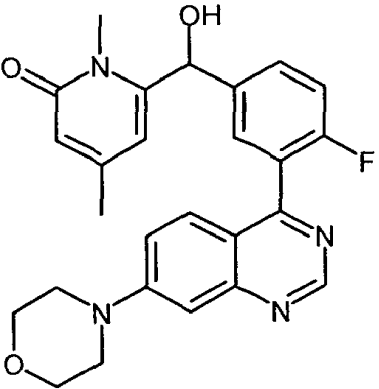
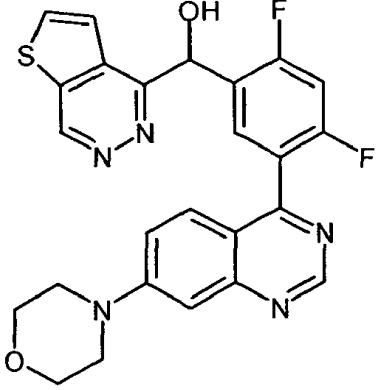
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
330		5-Cloro-6-[[2-cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-pirimidin-4-ol	C	D	A
	MS: 484.1/486.1/488.1 (M+H ⁺) (Cl ₂ Isotopía. proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:70:18)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13.06 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.97 (d, J=9.4, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.6, 1H), 6.46 (d, J=5.5, 1H), 6.31 (d, J=5.5, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H).			
331		Ácido (3-metil-pirazin-2-il)-[3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-4-oxo-ciclohexa-2,5-dien-(E)-ilidene]-acético	C	C	A
	MS: 456.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.5, 1H), 8.56 (d, J=2.6, 1H), 8.01 (dd, J=8.8, 2.3, 1H), 7.84 (d, J=2.3, 1H), 7.48 (d, J=1.4, 2H), 7.38 (d, J=8.8, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
332		[4-Fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]piridazin-7-il-metanol	A	A	B
	MS: 474.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.56 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.4, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.70 (d, J=5.4, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J=3.8, 1H), 6.38 (d, J=3.9, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H).			
333		[4-Fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]piridazin-4-il-metanol	A	A	B
	MS: 474.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.84 (d, J=0.6, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.3, 1H), 7.89 (dd, J=5.4, 0.7, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.49 (dd, J=9.4, 2.4, 1H), 7.45 (dd, J=9.4, 2.9, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.3, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			

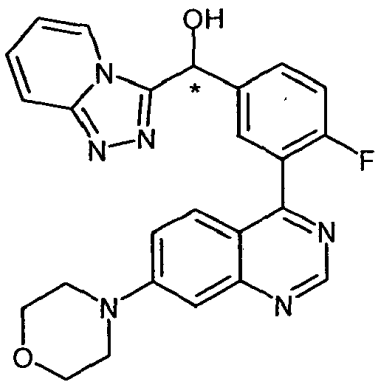
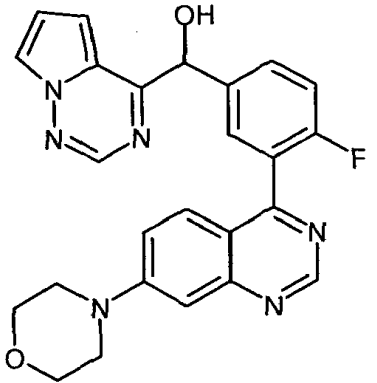
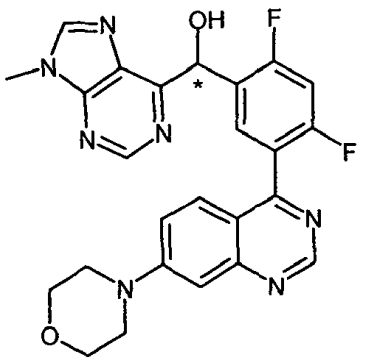
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
334		2-[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)-acetamida	D	D	A
	MS: 522.1/524.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, J=9.4, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, J=7.4, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 1H), 5.79 - 5.77 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.46 (t, J=5.0, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).			
335		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-d]piridazin-7-il-metanol	A	A	A
	MS: 458.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.59 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.1, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, J=9.8, 8.6, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.69 (d, J=4.6, 1H), 6.40 (d, J=4.6, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			

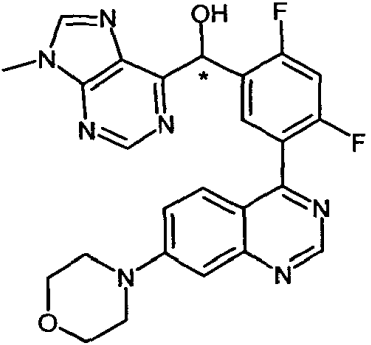
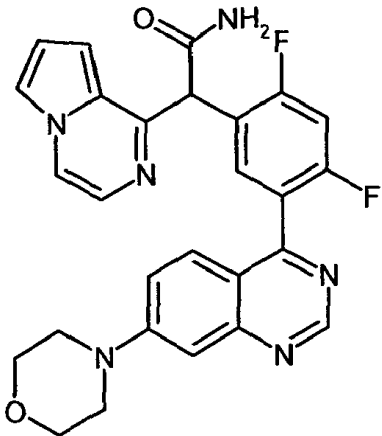
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
336		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-d]piridazin-7-il-metanol	A	A	A
	MS: 475.7 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.63 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.1, 1H), 8.10 (t, J=8.1, 1H), 7.63 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.45 (t, J=10.1, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J=5.3, 1H), 6.63 (d, J=5.3, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 4H).			
337		7-[[4-fluoro-3-(7-morfolinoquinazolona -4-il)fenil]-hidroxi-metil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	A	B	B
	MS: 490.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.73 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.3, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (d, J=5.2, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.82 - 3.71(m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			

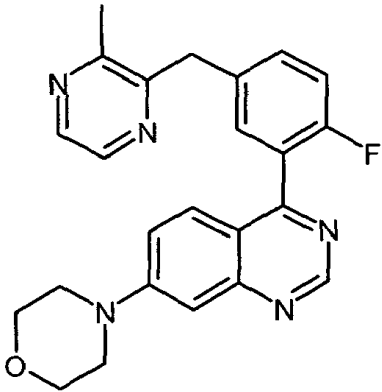
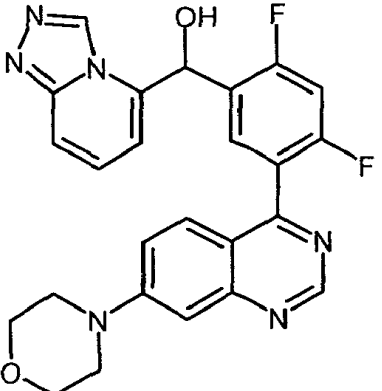
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
338		<p>4-[[4-Fluoro-3-(7-morfolinoquinazolina-4-il)fenil]-hidroxi-metil]-6H-tieno[2,3-d]piridazin-7-ona</p>	A	B	A
	MS: 490.1 (M+H ⁺)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.82 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.2, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.62 (d, J=5.2, 1H), 7.50 (dd, J=9.4, 2.4, 1H), 7.47 (dd, J=9.4, 2.8, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.3, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).</p>			
339		<p>6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolín-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1,4-dimetil-1H-piridin-2-ona</p>	C	B	A
	MS: 494.7/496.7 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.5, 1H), 7.71 (d, J=7.6, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.22 (d, J=2.4, 1H), 6.60 (d, J=6.2, 1H), 6.27 - 6.15 (m, 1H), 6.05 (d, J=6.2, 1H), 5.84 - 5.68 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 7H), 2.05 (s, 3H).</p>			

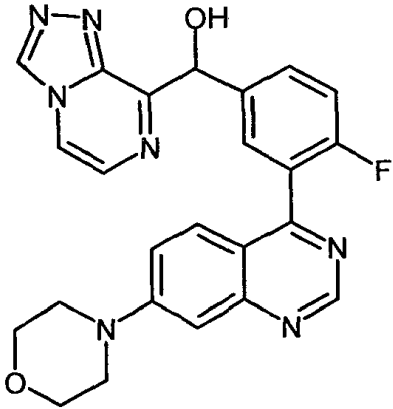
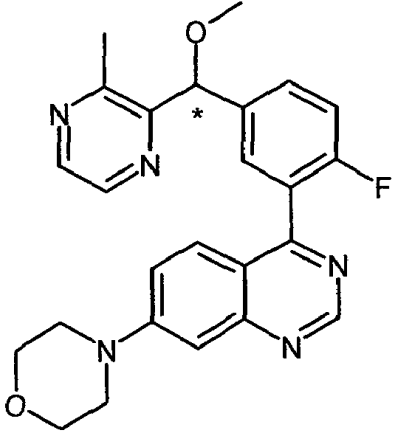
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
340		6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1,4-dimetil-1H-piridin-2-ona	A	B	A
	MS: 461.2 (M+H ⁺)				
341		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]piridazin-4-il-metanol	A	A	B
	MS: 492.2 (M+H ⁺)				

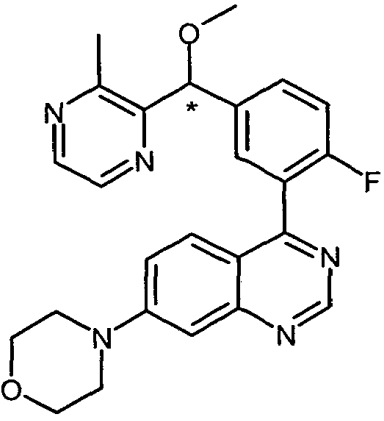
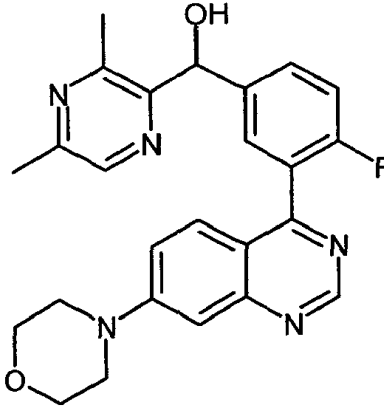
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
342		[2,4-Difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]piridazin-7-il-metanol	A	A	A
	MS: 492.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.57 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.4, 1H), 7.86 (t, J=8.0, 1H), 7.71 (d, J=5.4, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 7.19 (d, J=2.4, 1H), 7.16 (d, J=4.8, 1H), 6.54 (d, J=4.8, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 4H), 3.50 - 3.38 (m, 4H).			
343		[4-Fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il-metanol (Ena 2)	A	B	B
	MS: 457.2 (M+H ⁺); R _t 11.36min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
344		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il-metanol (Ena 1)	A	C	A
	MS: 457.2 (M+H ⁺); R _t 8.65min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
345		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il-metanol	A	A	D
	MS: 457.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (dd, J=2.6, 1.4, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (dd, J=4.6, 1.4, 1H), 7.19 (d, J=2.0, 1H), 7.02 (dd, J=4.6, 2.6, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			
346		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(9-metil-9H-purin-6-il)-metanol (Ena 2)	C	D	B

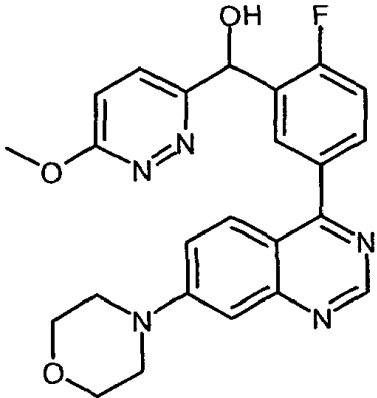
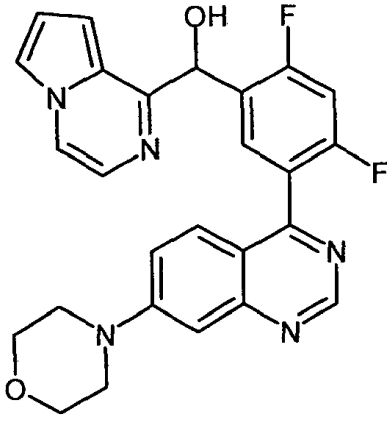
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 490.2 (M+H ⁺); R _t 7.65min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
347		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(9-metil-9H-purin-6-il)-metanol (Ena 1)	B	B	A
	MS: 490.2 (M+H ⁺); R _t 4.59min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
348		2-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-pirrollo[1,2-a]pirazin-1-il-acetamida	A	B	C
	MS: 501.3 (M+H ⁺)	<p>¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (t, J=8.2, 1H), 7.77 (dd, J=2.4, 1.4, 1H), 7.63 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.55 (dd, J=12.3, 2.8, 1H), 7.50 (d, J=10.0, 1H), 7.44 (d, J=4.8, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.49 - 3.45 (m, 4H).</p>			

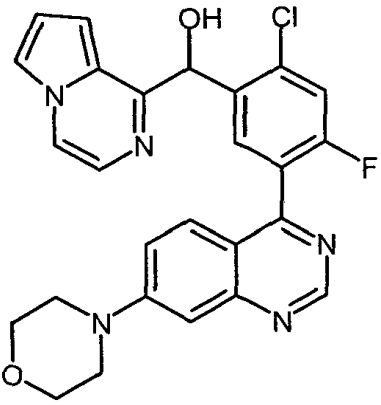
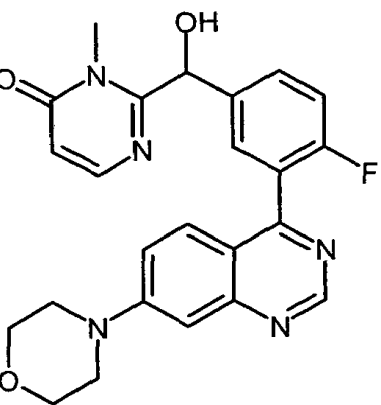
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
349		4-[2-fluoro-5-(3-metil-pirazin-2-ilmetil)-fenil]-7-morfolin-4-il-quinazolina	B	A	A
	MS: 416.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (dd, J=7.8, 5.5, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 2.53 (s, 3H).			
350		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il-metanol	B	C	A
	MS: 475.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.94 (t, J=8.1, 1H), 7.80 (d, J=9.2, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.42 (dd, J=9.2, 6.8, 1H), 7.22 (d, J=2.4, 1H), 6.93 (d, J=5.7, 1H), 6.87 (d, J=6.8, 1H), 6.49 (d, J=5.6, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H).			

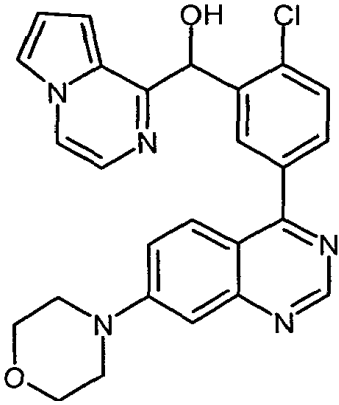
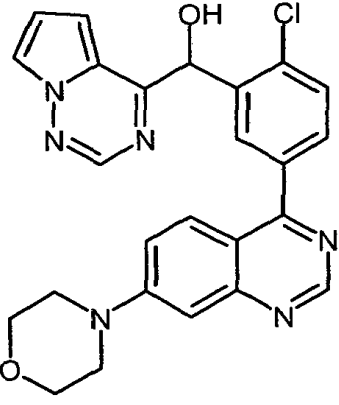
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
351		<p>[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il-metanol</p>	C	D	A
	<p>MS: 458.1 (M+H⁺)</p>				
352		<p>4-{2-fluoro-5-[metoxi-(3-metil-pirazin-2-il)-metil]-fenil}-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il (Ena 1)</p>	D		A*
	<p>MS: 446.2 (M+H⁺); R_t 3.08min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO₂ / 20 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>				

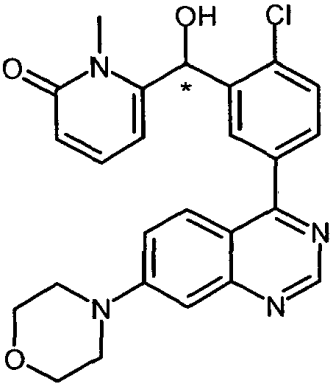
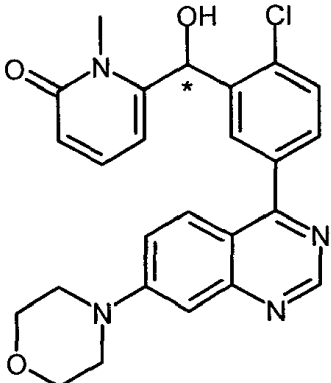
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
353		4-{2-fluoro-5-[metoxi-(3-metil-pirazin-2-il)-metil]-fenil}-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il (Ena 2)	C	D	A
	MS: 446.2 (M+H ⁺); R _t 3.78min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).			
354		(3,5-dimetil-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	A
	MS: 446.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.20 (d, J=5.4, 1H), 6.04 (d, J=5.2, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).			

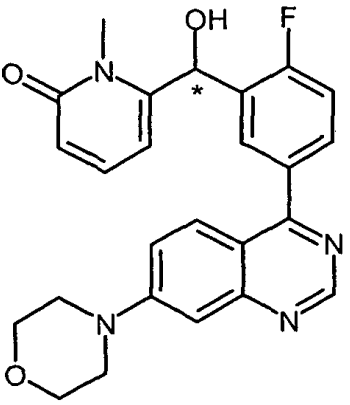
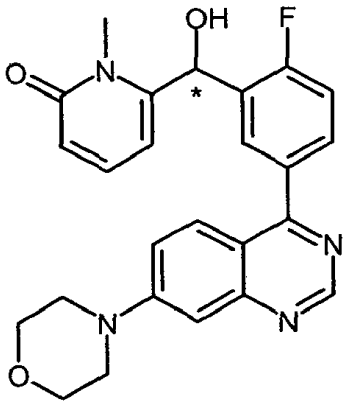
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
355		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3,5-dimetil-pirazin-2-il)-metanol	B	B	B
	MS: 464.3 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (t, J=8.2, 1H), 7.61 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.39 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.28 (d, J=6.0, 1H), 6.23 (d, J=6.0, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).			
356		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-metanol	A	A	D
	MS: 456.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.20 (dd, J=4.8, 1.0, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 3H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.1, 1H), 7.02 (dt, J=4.1, 1.2, 1H), 6.87 (dd, J=4.1, 2.5, 1H), 6.33 (d, J=4.9, 1H), 6.06 (d, J=4.8, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
357		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	B	B	A
	MS: 448.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7.1, 2.3, 1H), 7.89 (d, J=9.4, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.38 (dd, J=10.0, 8.4, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.57 (d, J=4.8, 1H), 6.24 (d, J=4.8, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 4H), 3.51 - 3.40 (m, 4H).			
358		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-metanol	A	A	C
	MS: 474.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.94 (t, J=8.2, 1H), 7.78 (dd, J=2.5, 1.3, 1H), 7.58 (dd, J=9.3, 3.0, 1H), 7.55 (dd, J=9.4, 2.4, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.3, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (dd, J=4.1, 2.5, 1H), 6.43 (d, J=5.9, 1H), 6.30 (d, J=5.9, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H).			

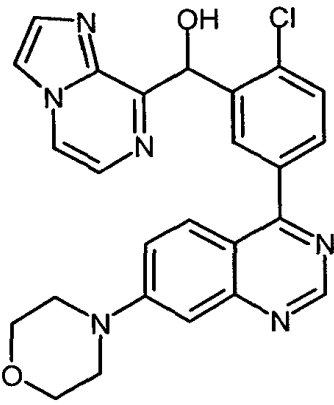
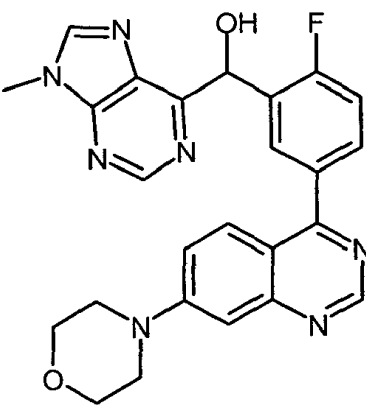
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
359		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-metanol	A	A	D
	MS: 490.2/492.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:31)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 8.20 (dd, J=4.7, 1.0, 1H), 7.97 (d, J=7.8, 1H), 7.76 (dd, J=2.5, 1.3, 1H), 7.63 (d, J=9.5, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.55 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.40 (d, J=4.8, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.91 (dd, J=4.1, 2.5, 1H), 6.48 (d, J=6.2, 1H), 6.36 (d, J=6.1, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H).			
360		2-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona	B	B	A
	MS: 448.3 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.91 (d, J=6.5, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (t, J=9.5, 1H), 7.20 (d, J=1.7, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.38 (d, J=6.5, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			

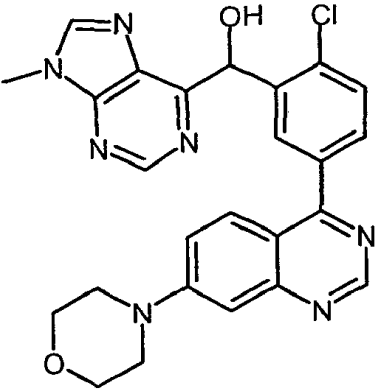
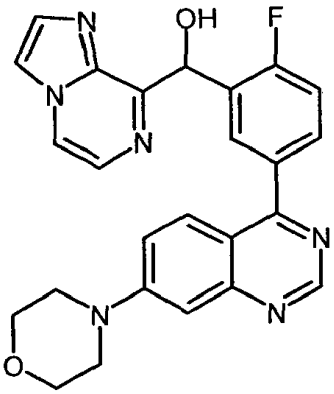
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
361		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-metanol	B	B	D
	MS: 472.2/474.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 8.14 (d, J=2.2, 1H), 7.89 (d, J=9.4, 1H), 7.76 (dd, J=2.5, 1.3, 1H), 7.70 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.61 (d, J=8.2, 1H), 7.53 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.43 (d, J=4.8, 1H), 7.21 (d, J=2.6, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			
362		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il-metanol	B	B	D
	MS: 473.2/475.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.2, 1H), 8.12 (dd, J=2.6, 1.4, 1H), 7.88 (d, J=9.4, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.64 (d, J=8.2, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, J=4.6, 2.6, 1H), 6.80 (d, J=5.7, 1H), 6.44 (d, J=5.7, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H).			

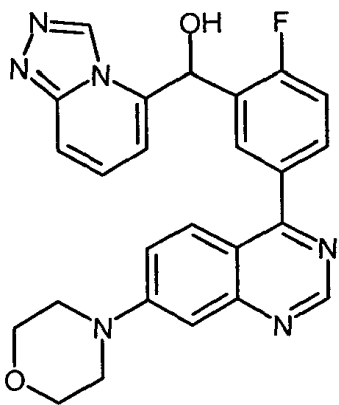
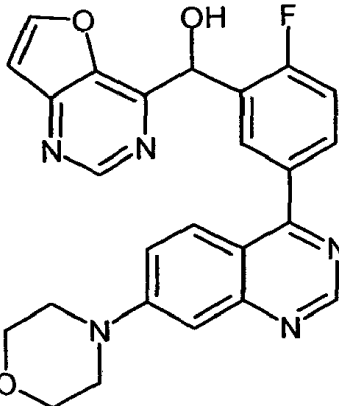
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
363		6-[[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1 H-piridin-2-ona (Ena 2)	C	C	B
	MS: 463.2/465.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:42); R _t 4.63min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
364		6-[[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 1)	A	A	A
	MS: 463.2/465.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41); R _t 2.74min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
365		6-[[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 2)	B	B	A
MS: 447.2 (M+H ⁺); R _t 7.64min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 25 % en volumen de metanol)		v. racemato			
366		6-[[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 1)	C	C	A
MS: 447.2 (M+H ⁺); R _t 4.61min (SFC, Chiralpak AS-H, CO ₂ / 25 % en volumen de metanol)		v. racemato			

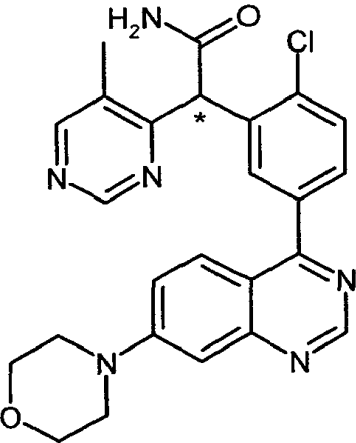
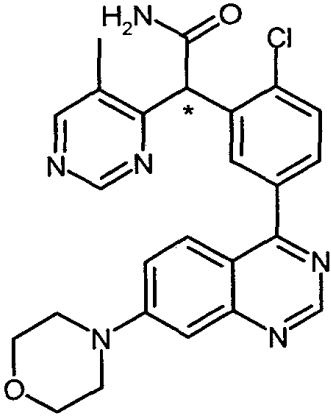
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
367		6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-2H-piridazin-3-ona (Ena 1)	A	B	A
	MS: 434.1 (M+H ⁺); R _t 13.79 min, (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 15 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	Véase enantiómero			
	Ena 2 a este compuesto: Ejemplo 76				
368		2-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona	C	C	A
	MS: 482.2/484.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:41)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.7, 1H), 7.83 (d, J=6.5, 1H), 7.70 (d, J=9.4, 1H), 7.63 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.5, 1H), 7.23 (d, J=2.4, 1H), 6.91 (d, J=7.0, 1H), 6.39 (d, J=6.5, 1H), 6.15 (d, J=7.0, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.50 - 3.44 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
369		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-metanol	C	C	B
	MS: 473.1/475.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:25)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.5, 1H), 8.27 (d, J=2.2, 1H), 8.18 (d, J=1.1, 1H), 8.04 (d, J=9.4, 1H), 7.88 (d, J=1.1, 1H), 7.83 (d, J=4.5, 1H), 7.72 (dd, J=8.2, 2.3, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.23 (d, J=2.6, 1H), 6.87 (d, J=5.8, 1H), 6.50 (d, J=5.9, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 4H).			
370		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(9-metil-9H-purin-6-il)-metanol	C	B	A
	MS: 472.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (dd, J=7.0, 2.3, 1H), 8.05 (d, J=9.4, 1H), 7.72 (ddd, J=8.3, 5.0, 2.4, 1H), 7.58 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.30 (dd, J=10.0, 8.5, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.66 (d, J=5.5, 1H), 6.44 (d, J=5.6, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 3.49 - 3.45 (m, 4H).			

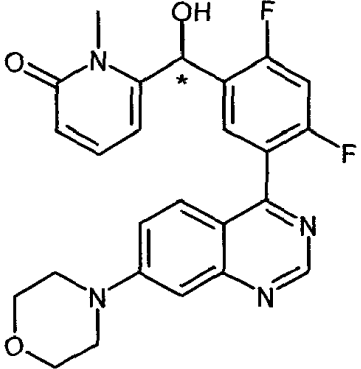
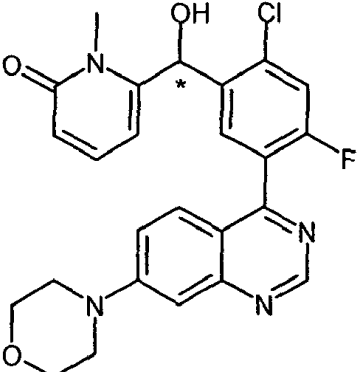
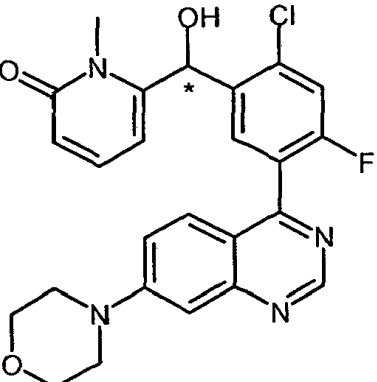
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
371		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(9-metil-9H-purin-6-il)-metanol	C	B	C
	MS: 488.2/490.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:33)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.2, 1H), 8.12 (d, J=9.4, 1H), 7.70 (dd, J=8.2, 2.3, 1H), 7.60 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.56 (d, J=8.2, 1H), 7.23 (d, J=2.6, 1H), 6.71 (d, J=5.4, 1H), 6.53 (d, J=5.4, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.49 - 3.45 (m, 4H).			
372		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-metanol	C	B	A
	MS: 457.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.5, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 2H), 8.00 (d, J=9.4, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.74 (ddd, J=8.1, 5.0, 2.4, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.33 (dd, J=10.0, 8.5, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.80 (d, J=5.9, 1H), 6.39 (d, J=6.0, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 4H).			

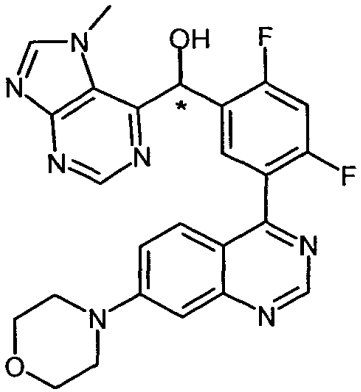
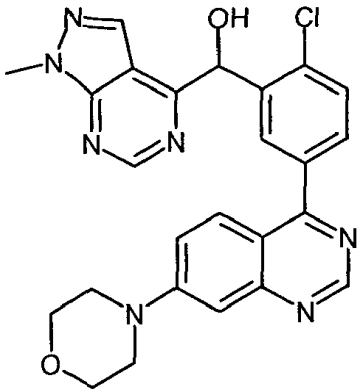
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
373		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il-metanol	B	B	B
	MS: 457.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.36 - 9.30 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.03 (dd, J=7.2, 2.3, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, J=2.6, 1H), 6.91 (d, J=5.6, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.53 (d, J=5.6, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
374		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	A	B	B
	MS: 458.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.2, 1H), 8.20 (dd, J=7.0, 2.3, 1H), 7.92 (d, J=9.4, 1H), 7.77 (ddd, J=8.4, 5.0, 2.4, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.37 (dd, J=10.0, 8.5, 1H), 7.27 (d, J=2.3, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.73 (d, J=5.2, 1H), 6.48 (d, J=5.1, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H).			

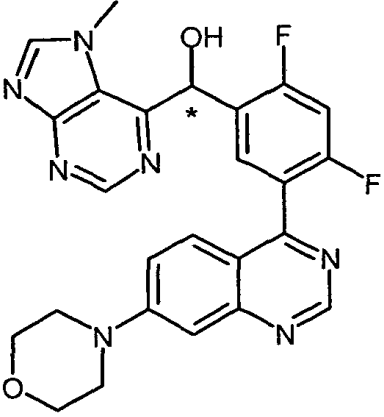
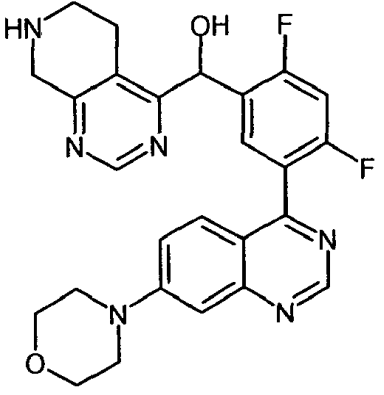
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
375		6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 2)	A	B	A
	MS: 447.3 (M+H ⁺); R _t 4.15 min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
376		6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 1)	A	A	A
	MS: 447.3 (M+H ⁺); R _t 3.23min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

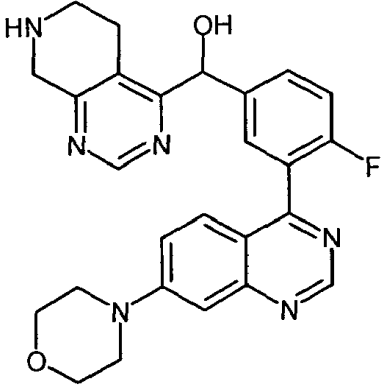
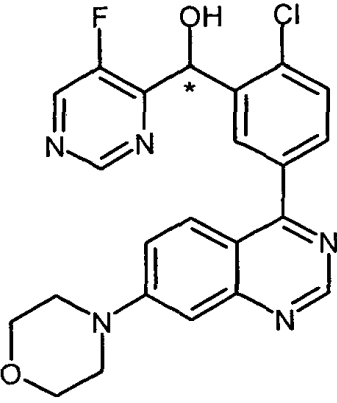
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
377		2-[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(5-metil-pirimidin-4-il)-acetamida (Ena 2)	B	B	B
	MS: 475.1/477.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R _t 6.14min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
378		2-[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(5-metil-pirimidin-4-il)-acetamida (Ena 1)	B	B	A
	MS: 475.1/477.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R _t 3.81min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
379		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il-metanol	B	B	A
	MS: 475.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (s, 1H), 8.63 (dt, J=7.1, 1.2, 1H), 8.02 (t, J=8.1, 1H), 7.81 (dt, J=9.3, 1.1, 1H), 7.64 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (ddd, J=9.3, 6.6, 1.1, 1H), 7.23 (d, J=2.5, 1H), 7.06 (td, J=6.8, 1.0, 1H), 6.87 (d, J=6.0, 1H), 6.69 (d, J=6.0, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.49 - 3.45 (m, 4H).			
380		6-[[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 2)	B	B	A
	MS: 465.2 (M+H ⁺); R _t 10.95min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
381		6-[[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 1)	A	B	A

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	 <p data-bbox="245 795 751 880">MS: 465.2 (M+H⁺); R_t 7.49min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>	v. racemato			
382	 <p data-bbox="245 1391 751 1534">MS: 481.1/483.1 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R_t 4.55 min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>	6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 2)	C	B	B
383		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (Ena 1)	A	A	A

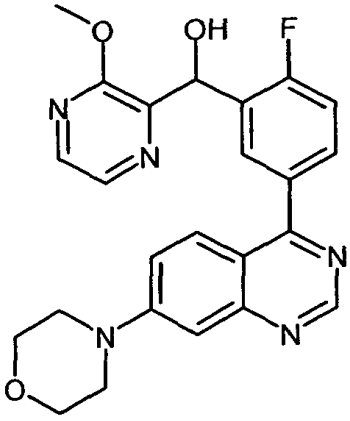
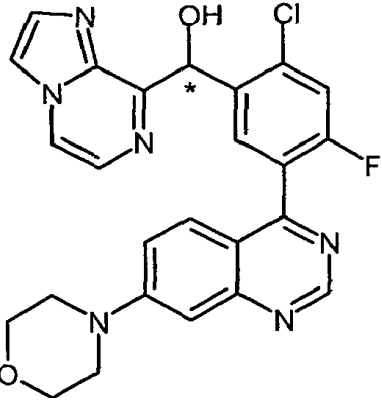
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 481.1/483.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 2.24 min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
384		(R)-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(7-metil-7H-purin-6-il)-metanol (Ena 2)	C	D	A
	MS: 490.2 (M+H ⁺); R _t 5.77min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
385		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-metanol	C	B	A
	MS: 488.2/490.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:31)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.05 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.2, 1H), 7.80 (d, J=9.4, 1H), 7.72 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.66 (d, J=8.2, 1H), 7.50 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.19 (d, J=2.5, 1H), 6.90 (d, J=4.9, 1H), 6.49 (d, J=4.9, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			

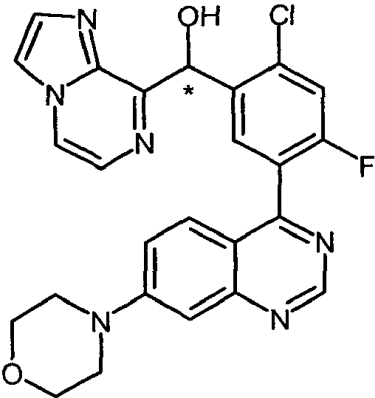
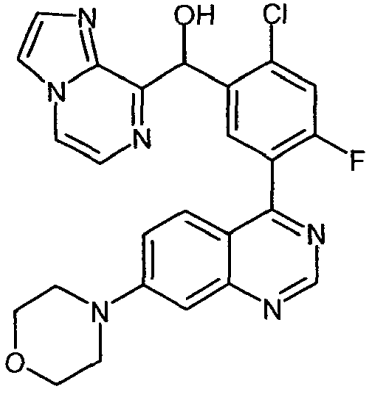
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
386		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(7-metil-7H-purin-6-il)-metanol (Ena 1)	B	C	A
	MS: 490.2 (M+H ⁺); R _t 3.50min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
387		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-metanol	C	B	B
	MS: 491.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.87 (t, J=8.2, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.42 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.33 (d, J=6.3, 1H), 6.16 (d, J=6.3, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H).			

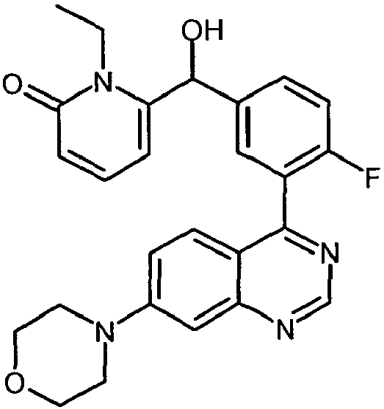
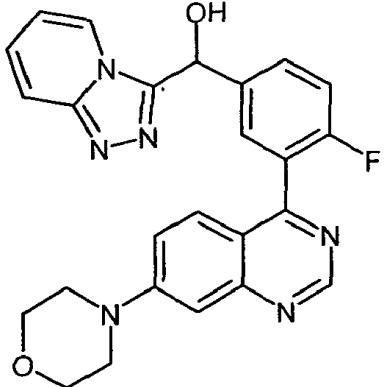
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
388		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-metanol	C	B	C
	MS: 473.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (dd, J=10.5, 8.1, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.20 (d, J=5.8, 1H), 5.96 (d, J=5.8, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 2H).			
389		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-metanol (Ena 2)	C	C	C
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R _t 3.98min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

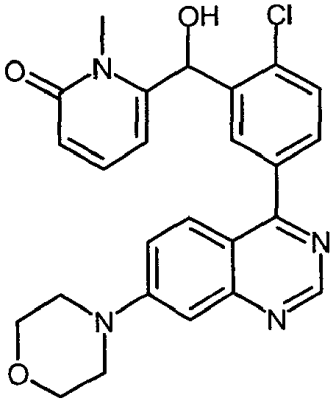
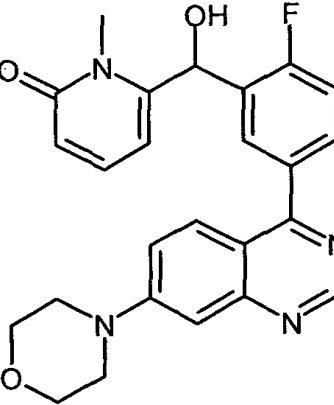
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
390		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-metanol (Ena 1)	B	B	B
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R _t 2.20min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
391		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-metanol	C	B	B
	MS: 472.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.9, 2.3, 1H), 7.81 (d, J=9.4, 1H), 7.74 (ddd, J=8.4, 4.9, 2.3, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.40 (dd, J=9.9, 8.5, 1H), 7.19 (d, J=2.6, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.51 - 3.42 (m, 4H).			

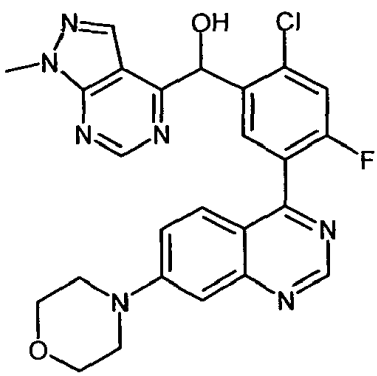
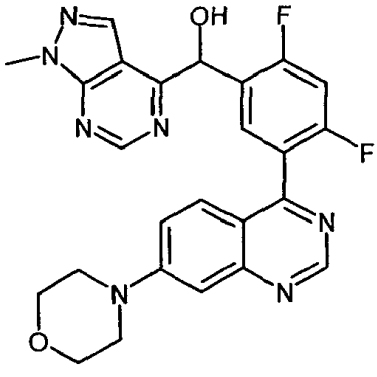
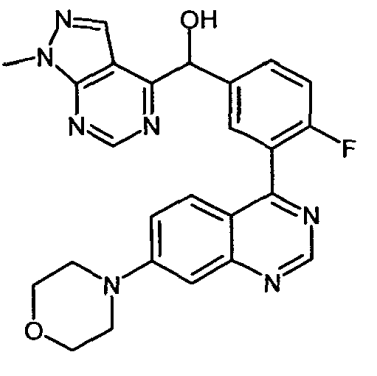
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
392		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metil-pirimidin-4-il)-metanol	B	B	B
	MS: 432.2 (M+H ⁺)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (dd, J=7.1, 2.3, 1H), 7.93 (d, J=9.4, 1H), 7.74 (ddd, J=8.3, 5.0, 2.3, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.35 (dd, J=10.1, 8.4, 1H), 7.21 (d, J=2.6, 1H), 6.38 (d, J=6.0, 1H), 6.25 (d, J=6.0, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).</p>			
393		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	B	C	B
	MS: 432.2 (M+H ⁺)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.5, 1H), 8.41 (d, J=2.5, 1H), 8.09 (dd, J=7.1, 2.3, 1H), 7.94 (d, J=9.4, 1H), 7.74 (ddd, J=7.9, 5.0, 2.3, 1H), 7.56 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.33 (dd, J=10.1, 8.4, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.35 (d, J=5.8, 1H), 6.32 (d, J=5.9, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 3.45 (t, J=4.9, 4H), 2.68 (s, 3H).</p>			

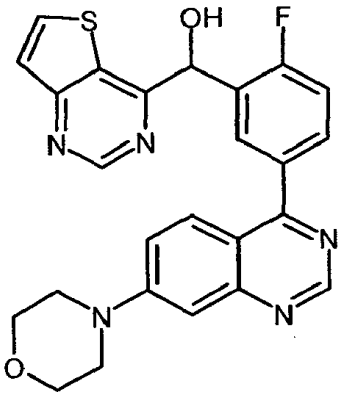
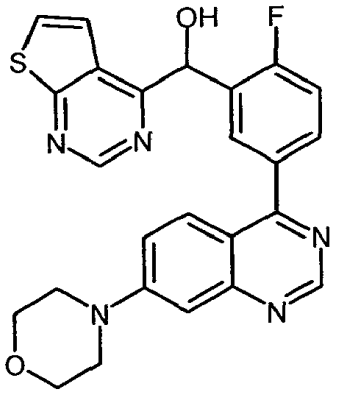
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
394		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)-metanol	B	B	D
	MS: 448.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.19 (d, J=2.7, 1H), 8.17 (d, J=2.7, 1H), 8.07 (dd, J=7.1, 2.3, 1H), 7.93 (d, J=9.4, 1H), 7.73 (ddd, J=8.3, 5.0, 2.4, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.33 (dd, J=10.1, 8.4, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.35 (d, J=6.0, 1H), 6.21 (d, J=6.0, 1H), 3.98 (s,3H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.46 (dd, J=5.9, 3.9, 4H).			
395		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-metanol (Ena 2)	C	C	B
	MS: 491.2/493.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción relativa de intensidad de pico [%] 100:37); R _t 14.57min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

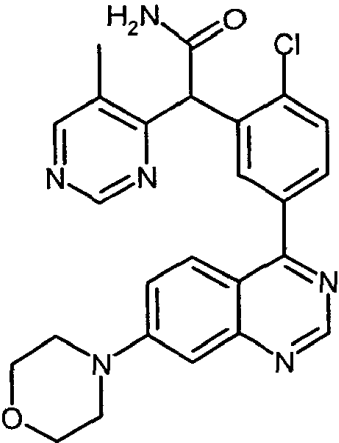
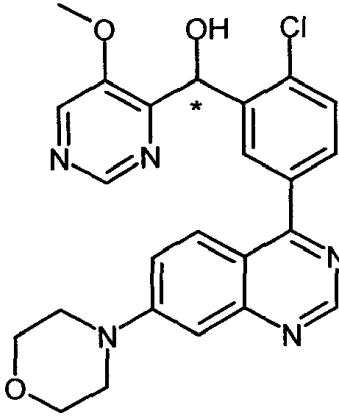
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
396		(S)-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-metanol (Ena 1)	B	A	A
	MS: 491.2/493.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción relativa de intensidad de pico [%] 100:35); R _t 4.27min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
397		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-metanol	B	A	A
	MS: 491.2/493.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.5, 1H), 8.17 (d, J=1.1, 1H), 8.06 (d, J=7.8, 1H), 7.85 (d, J=1.1, 1H), 7.80 (d, J=4.5, 1H), 7.67 (dd, J=9.4, 3.1, 1H), 7.61 (d, J=9.5, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.81 (d, J=5.3, 1H), 6.52 (d, J=6.1, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 4H), 3.49 - 3.45 (m, 4H).			

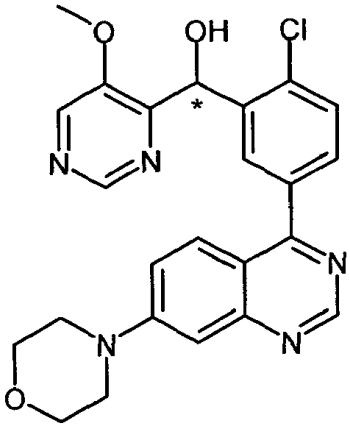
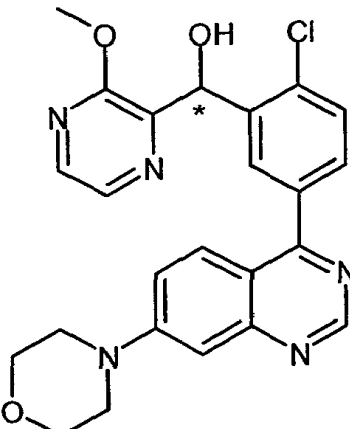
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
398		1-Etil-6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1H-piridin-2-ona	B	B	A
	MS: 461.2 (M+H ⁺)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, J=9.1, 6.9, 1H), 7.20 (d, J=2.4, 1H), 6.58 (d, J=5.0, 1H), 6.35 (dd, J=9.1, 1.4, 1H), 6.31 (dd, J=7.0, 1.4, 1H), 5.91 (d, J=5.0, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 0.95 (t J=6.9, 3H).</p>			
399		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il-metanol	A	B	A
	MS: 457.2 (M+H ⁺)	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.55 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.51 (dd, J=9.4, 2.4, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.83 (d, J=5.2, 1H), 6.52 (d, J=4.8, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 4H), 3.49 - 3.37 (m, 4H).</p>			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
400		6-[[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona	A	A	B
	MS: 463.1/465.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.1, 1H), 7.84 (d, J=9.4, 1H), 7.79 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.72 (d, J=8.2, 1H), 7.51 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.33 (dd, J=9.1, 7.0, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.60 (d, J=6.2, 1H), 6.38 (dd, J=9.1, 1.3, 1H), 6.10 (d, J=6.1, 1H), 5.88 (dd, J=7.0, 1.4, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
401		6-[[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona	B	B	C
	MS: 447.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.51 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.46 (dd, J=10.1, 8.4, 1H), 7.38 (dd, J=9.1, 7.0, 1H), 7.20 (d, J=2.5, 1H), 6.59 (d, J=5.9, 1H), 6.38 (dd, J=9.1, 1.1, 1H), 6.21 - 6.15 (m, 1H), 6.14 (d, J=5.8, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.45 - 3.41 (m, 4H).			

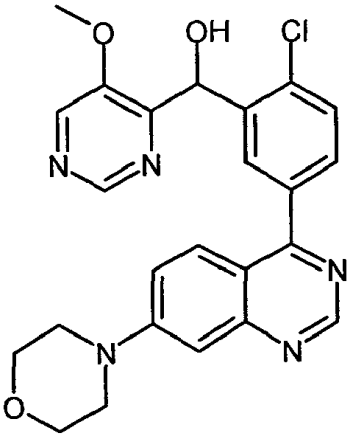
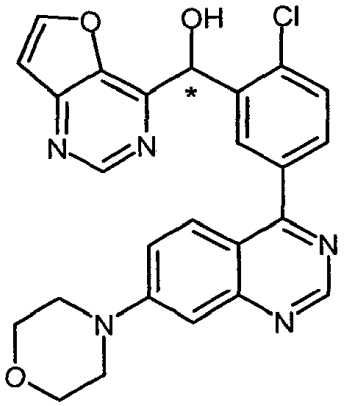
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
402		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-metanol	B	B	B
	MS: 506.2/508.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.6, 1H), 7.69 (d, J=9.5, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.92 (d, J=5.0, 1H), 6.43 (d, J=5.0, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
403		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-metanol	B	B	B
	MS: 490.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (t, J=8.0, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (t, J=10.0, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
404		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-metanol	B	A	A

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 472.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (dd, J=9.8, 8.4, 1H), 7.19 (d, J=2.1, 1H), 6.79 (d, J=4.0, 1H), 6.10 (d, J=3.3, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			
405		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	D
	MS: 474.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5, 1H), 7.91 (dd, J=6.9, 2.3, 1H), 7.80 (d, J=9.4, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, J=5.5, 1H), 7.49 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.43 (dd, J=9.9, 8.5, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.38 (d, J=2.1, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			
406		[2-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	C
	MS: 474.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.6, 1H), 7.90 (dd, J=6.9, 2.3, 1H), 7.79 (d, J=9.4, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.62 (d, J=5.6, 1H), 7.48 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.41 (dd, J=9.9, 8.5, 1H), 7.18 (d, J=2.6, 1H), 7.16 (d, J=4.7, 1H), 6.36 (d, J=4.5, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			

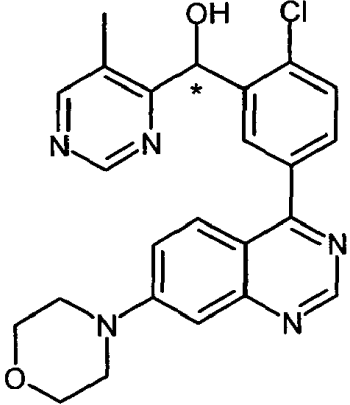
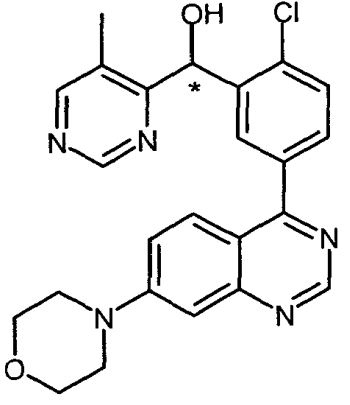
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
407		2-[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-2-(5-metil-pirimidin-4-il)-acetamida	A	B	B
	MS: 475.2/477.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.5, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.5, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).			
408		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-4-il)-metanol (Ena 2)	B	B	C
	MS: 464.2/466.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 5.41min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
409		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-4-il)-metanol (Ena 1)	B	B	A
	MS: 464.1/466.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 3.05min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
410		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	A	A	D
	MS: 464.2/466.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 5.47min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

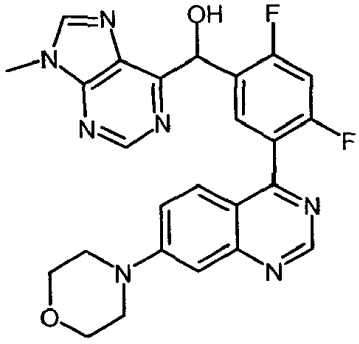
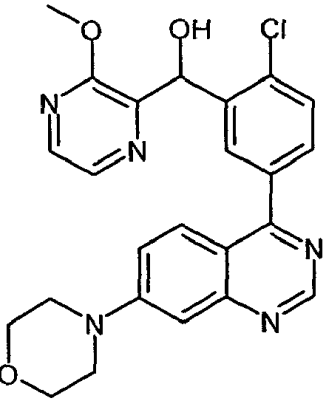
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
411		(S)-[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	B	B	C
	MS: 464.1/466.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 2.84min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
412		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-metanol	C	C	B
	MS: 452.1/454.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, J=2.9, 1H), 8.93 (d, J=2.1, 1H), 8.24 (d, J=2.2, 1H), 7.96 (d, J=9.4, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 2.3, 1H), 7.62 (d, J=8.2, 1H), 7.59 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.23 (d, J=2.5, 1H), 6.77 (d, J=5.5, 1H), 6.38 (d, J=5.5, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H).			

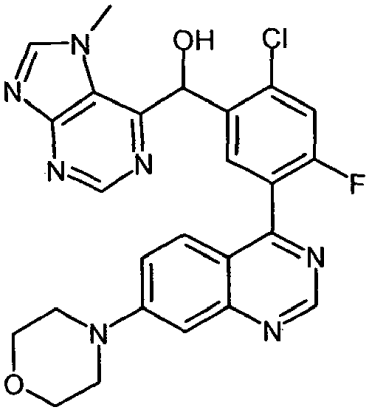
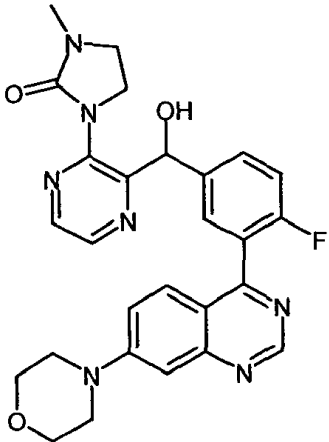
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
413		<p>[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-4-il)-metanol</p>	B	B	B
	<p>MS: 464.2/466.2 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)</p>	<p>1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J=2.2, 1H), 7.95 (d, J=9.4, 1H), 7.69 (dd, J=8.2, 2.3, 1H), 7.57 (dd, J=8.9, 2.8, 2H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.43 (d, J=6.0, 1H), 6.31 (d, J=6.0, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 4H).</p>			
414		<p>[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 2)</p>	C	A	C
	<p>MS: 474.1/476.1 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34); R_t 6.16min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>	<p>v. racemato</p>			

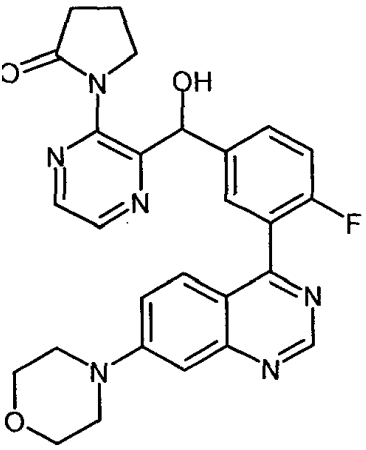
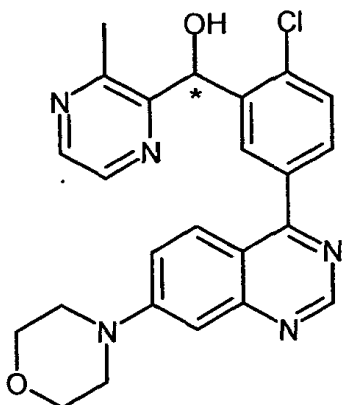
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
415		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 1)	B	A	C
	MS: 474.1/476.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 3.19min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
416		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol	B	B	C
	MS: 474.1/476.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.07 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.5, 1H), 8.03 (d, J=2.2, 1H), 7.84 (d, J=9.4, 1H), 7.72 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.65 (d, J=8.3, 1H), 7.52 (dd, J=9.4, 2.6, 1H), 7.26 (d, J=2.5, 1H), 7.20 (d, J=2.5, 1H), 6.88 - 6.72 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			

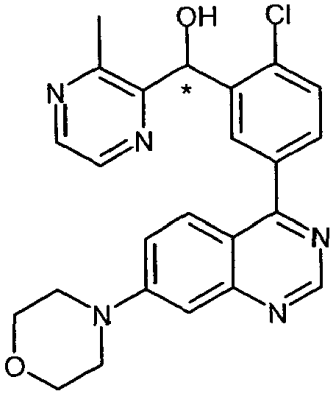
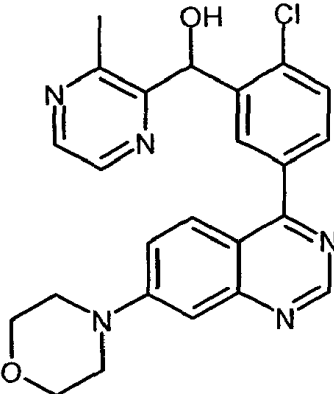
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
417		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metil-pirimidin-4-il)-metanol (Ena 2)	C	B	B
<p>MS: 448.1/450.1 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R_t 6.39min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>		v. racemato			
418		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metil-pirimidin-4-il)-metanol (Ena 1)	C	B	A
<p>MS: 448.1/450.1 (M+H⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R_t 4.95min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>		v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
419		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metil-pirimidin-4-il)-metanol	C	B	B
	MS: 448.1/450.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.2, 1H), 7.98 (d, J=9.4, 1H), 7.72 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.5, 1H), 6.47 (d, J=6.0, 1H), 6.25 (d, J=6.0, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 3.51 - 3.42 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).			
420		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(9-metil-9H-purin-6-il)-metanol	C	C	A
	MS: 472.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J=1.3, 1H), 6.43 (d, J=3.0, 1H), 6.30 (d, J=5.2, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
421		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(9-metil-9H-purin-6-il)-metanol	C	B	A
	MS: 490.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (t, J=8.2, 1H), 7.66 (dd, J=9.4, 2.9, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.38 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.61 (d, J=4.8, 1H), 6.48 (d, J=5.6, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 4H).			
422		[2-(3-cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil)-pirazin-2-il]-metanol	B	B	C
	MS: 464.1/466.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción relativa de intensidad de pico [%] 100:37)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 8.11 (d, J=2.7, 1H), 7.95 (d, J=9.4, 1H), 7.69 (dd, J=8.2, 2.3, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.6, 1H), 6.38 (d, J=5.8, 1H), 6.27 (d, J=5.8, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
423		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(7-metil-7H-purin-6-il)-metanol	C	C	A
	MS: 506.2/4508.3 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01 (d, J=7.8, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.22 (d, J=2.4, 1H), 6.87 (d, J=6.3, 1H), 6.66 (d, J=6.3, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 4H).			
424		1-(3-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-pirazin-2-il)-3-metil-imidazolidin-2-ona	D	D	A
	MS: 516.4 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.4, 1H), 8.43 (d, J=2.4, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (t, J=9.2, 1H), 7.19 (d, J=1.9, 1H), 6.23 (d, J=4.4, 1H), 5.95 (d, J=5.3, 1H), 3.85 (t, J=7.8, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.52 - 3.40 (m, 6H), 2.78 (s, 3H).			

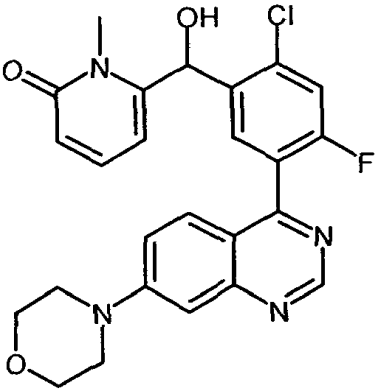
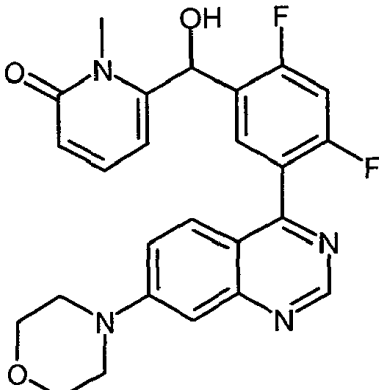
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
425		1-(3-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-pirazin-2-il)-pirrolidin-2-ona	D	D	A
	MS: 501.4 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.4, 1H), 8.52 (d, J=2.4, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.36 (t, J=9.5, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 4H), 2.57 - 2.41 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).			
426		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	C	B	A
	MS: 448.1/450.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 5.95min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

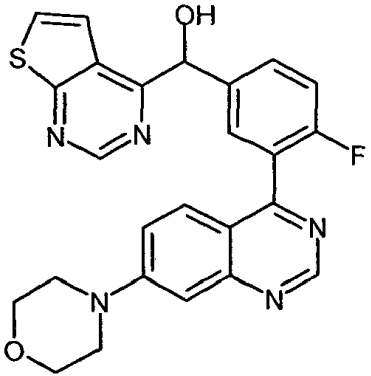
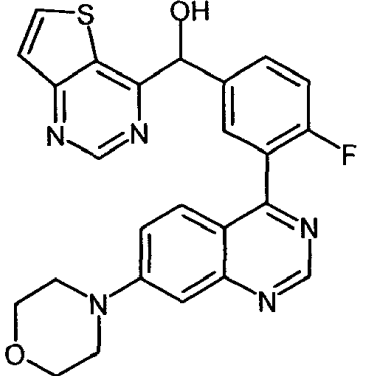
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
427		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	C	B	B
	MS: 448.1/450.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:31); R _t 3.91min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
428		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol	C	A	C
	MS: 448.2/450.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.5, 1H), 8.36 (d, J=2.5, 1H), 8.18 (d, J=2.2, 1H), 7.97 (d, J=9.4, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 2.3, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.6, 1H), 6.41 (d, J=5.8, 1H), 6.30 (d, J=5.8, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.76 (s, 3H).			

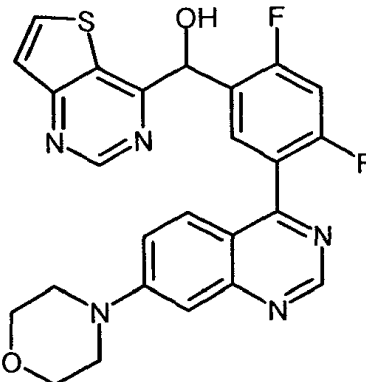
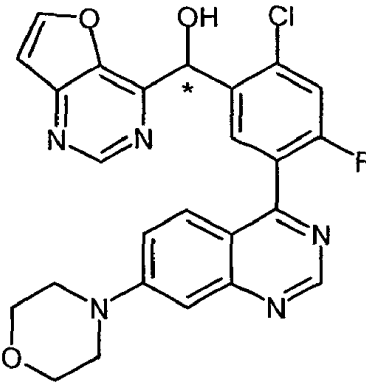
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
429		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	D
	MS: 508.1/510.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.6, 1H), 7.75 (d, J=7.6, 1H), 7.72 (d, J=9.6, 1H), 7.61 (d, J=5.6, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.20 (d, J=5.0, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.42 (d, J=5.1, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H).			
430		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol	B	A	A
	MS: 490.2/492.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.6, 1H), 7.89 (d, J=2.1, 1H), 7.76 (d, J=9.4, 1H), 7.73 (dd, J=8.2, 2.2, 1H), 7.69 (d, J=8.3, 1H), 7.62 (d, J=5.5, 1H), 7.47 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.47 (d, J=4.9, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			

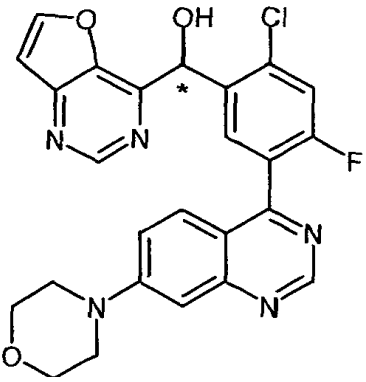
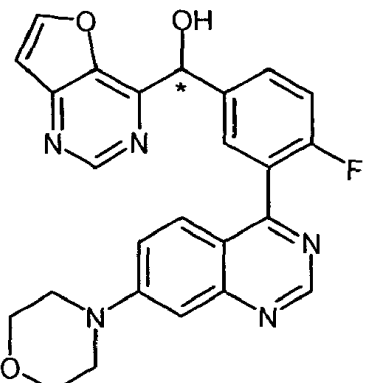
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
431		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(7-metil-7H-purin-6-il)-metanol	C	B	A
	MS: 490.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.91 (t, J=8.1, 1H), 7.64 (dd, J=9.4, 3.2, 1H), 7.58 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.46 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.82 (d, J=6.5, 1H), 6.65 (d, J=6.5, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 4H).			
432		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	C	B	C
	MS: 474.1/476.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:34)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.3, 1H), 8.30 (d, J=2.2, 1H), 7.96 (d, J=9.4, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 2.3, 1H), 7.62 (d, J=8.2, 1H), 7.59 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.28 (d, J=2.3, 1H), 7.23 (d, J=2.6, 1H), 6.79 (d, J=5.2, 1H), 6.54 (d, J=5.2, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H).			

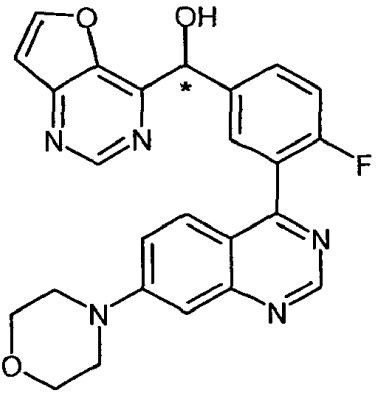
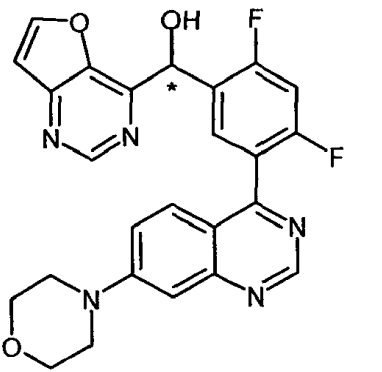
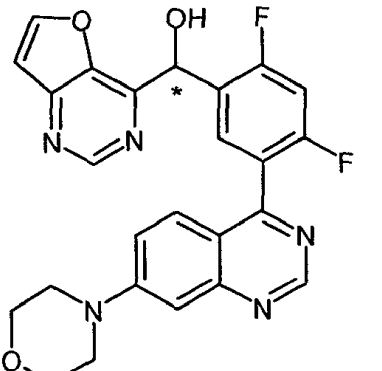
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
433		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(7-metil-7H-purin-6-il)-metanol	C	B	A
	MS: 472.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.8, 1H), 7.52 (dd, J=9.4, 2.4, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.3, 1H), 6.84 (d, J=5.5, 1H), 6.37 (d, J=5.4, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			
434		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	A
	MS: 458.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10(s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.5, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (t, J=9.5, 1H), 7.36 (d, J=2.5, 1H), 7.20 (d, J=2.2, 1H), 6.71 (d, J=4.2, 1H), 6.13 (d, J=4.2, 1H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			

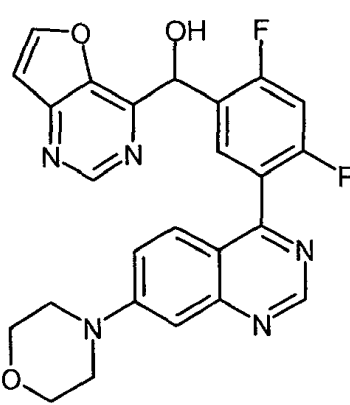
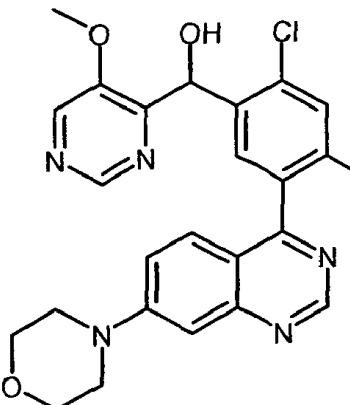
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
435		6-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-1-metil-1H-piridin-2-ona	B	A	A
	MS: 481.2/483.2 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.5, 1H), 7.74 (d, J=7.6, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 3.3, 1H), 7.53 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.33 (dd, J=9.1, 7.0, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.62 (d, J=6.3, 1H), 6.37 (dd, J=9.1, 1.3, 1H), 6.06 (d, J=6.2, 1H), 5.89 - 5.85 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 4H).			
436		6-[[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroximetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona	B	B	A
	MS: 465.3 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.63 (t, J=8.1, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.38 (dd, J=9.1, 7.0, 1H), 7.20 (d, J=2.3, 1H), 6.60 (d, J=5.9, 1H), 6.39 - 6.35 (m, 1H), 6.20 - 6.16 (m, 1H), 6.09 (d, J=5.9, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.40 (m, 7H).			

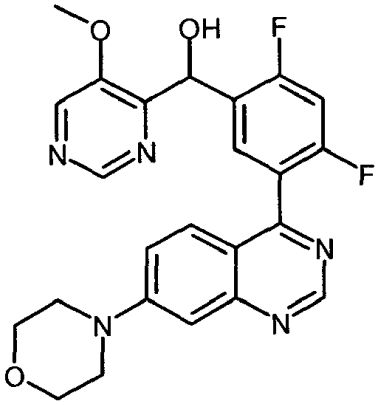
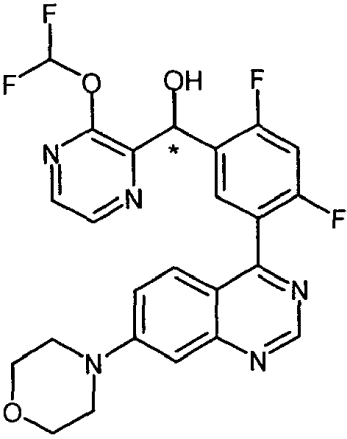
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
437		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	C
	MS: 474.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.6, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (d, J=5.6, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J=3.9, 1H), 6.12 (d, J=3.9, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
438		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	C
	MS: 474.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, J=5.5, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (d, J=3.9, 1H), 6.12 (d, J=3.9, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			

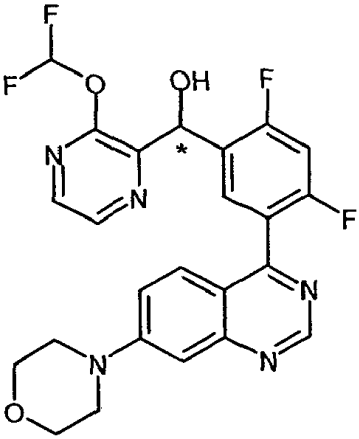
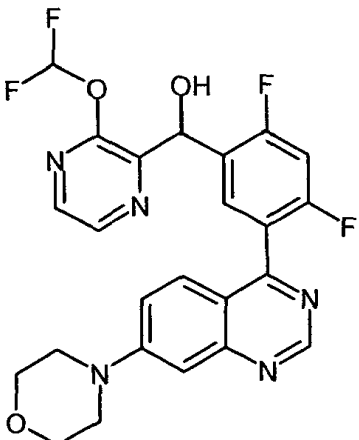
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
439		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	C
	MS: 492.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.6, 1H), 7.76 (t, J=8.0, 1H), 7.61 (d, J=5.6, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.32 (d, J=4.8, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			
440		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 2)	A	A	B
	MS: 492.1/494.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R _t 8.33min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

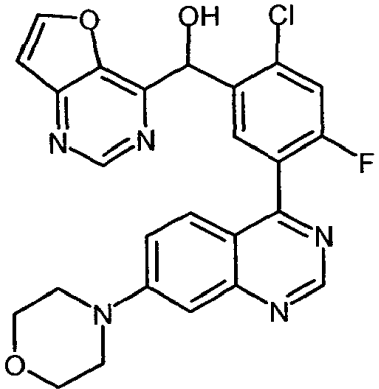
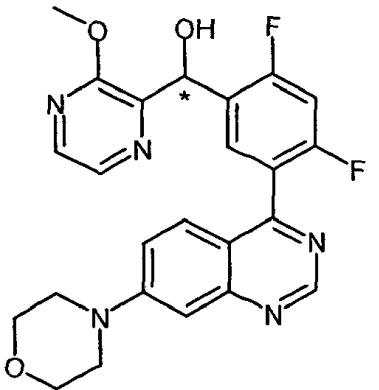
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
441		[2-Chloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 1)	A	A	C
	MS: 492.1/494.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R _t 3.83min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen Diethylamin)	v. racemato			
442		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 2)	A	A	A
	MS: 458.2 (M+H ⁺); R _t 7.52min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

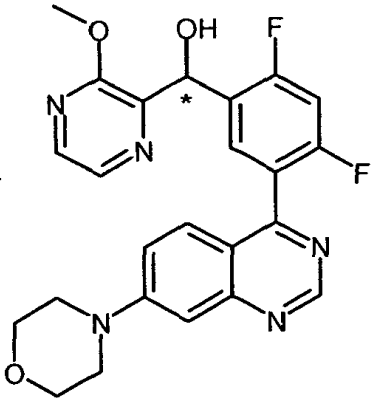
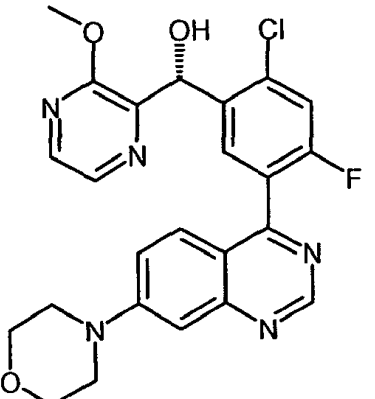
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
443		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 1)	B	B	A*
MS: 458.1 (M+H ⁺); R _t 3.43min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
444		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 2)	A	B	A
MS: 476.2 (M+H ⁺); R _t 9.29min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /30 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
445		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol (Ena 1)	B	A	A

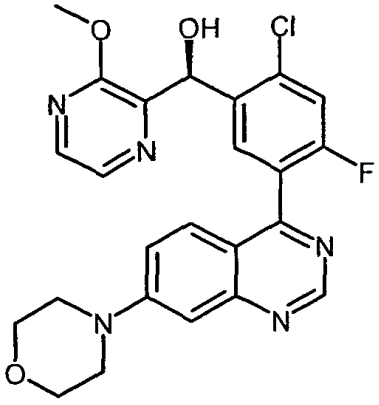
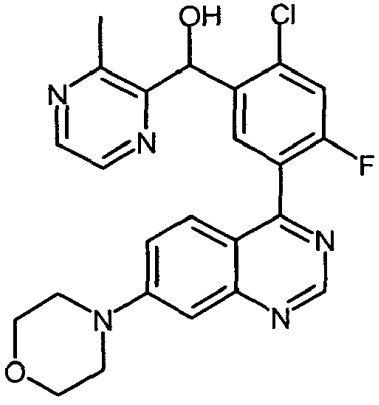
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
	MS: 476.1 (M+H ⁺); R _t 5.74min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /30 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
446		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	A	B	A
	MS: 476.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.3, 1H), 8.00 (t, J=8.1, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 2.8, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.4, 1H), 7.45 (t, J=10.1, 1H), 7.27 (d, J=2.3, 1H), 7.21 (d, J=2.3, 1H), 6.75 (d, J=5.4, 1H), 6.43 (d, J=5.3, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H).			
447		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-4-il)-metanol	A	B	C
	MS: 482.2/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:40)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.9, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 3H), 7.23 (d, J=2.4, 1H), 6.43 - 6.32 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (dd, J=5.9, 3.9, 4H), 3.47 (t, J=4.9, 4H).			

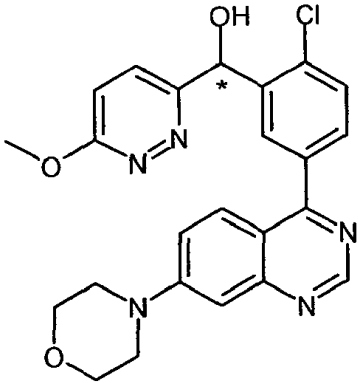
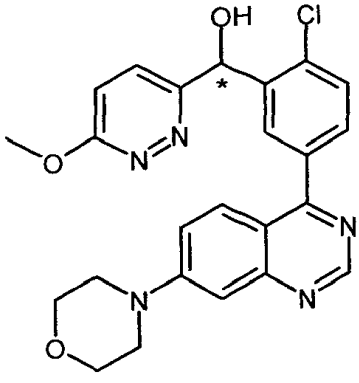
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
448	 <p>MS: 466.2 (M+H⁺)</p>	<p>[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-pirimidin-4-il)-metanol</p>	A	B	C
449	 <p>MS: 502.2 (M+H⁺); R_t 3.40min (SFC, Chiralpak AD-H, CO₂/40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)</p>	<p>(3-difluorometoxi-pirazin-2-il)-[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ena 2)</p> <p>v. racemato</p>	A	B	A

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
450		(3-difluorometoxi-pirazin-2-il)- [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il- quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ena 1)	C	C	B
	MS: 502.2 (M+H ⁺); R _t 2.00min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
451		(3-difluorometoxi-pirazin-2-il)- [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il- quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	B	B
	MS: 502.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.12 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.6, 1H), 8.32 (d, J=2.6, 1H), 7.91 (t, J=8.2, 1H), 7.77 (t, J=71.7, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.4, 1H), 6.48 (d, J=5.9, 1H), 6.29 (d, J=4.7, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
452		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	C
453		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)-metanol (Ena 1)	B	A	C
	MS: 466.1 (M+H ⁺); R _t 2.76min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

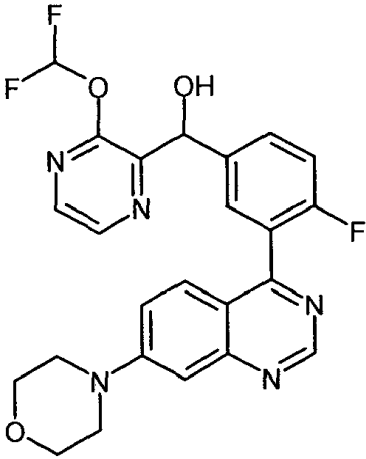
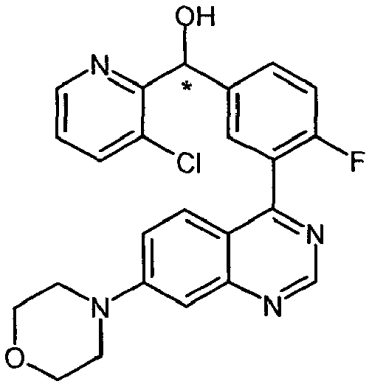
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
454		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol (Ena 2)	A	A	A
MS: 466.2 (M+H ⁺); R _t 4.60min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			
455		(R)-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	A	A	B
MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 5.48min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)		v. racemato			

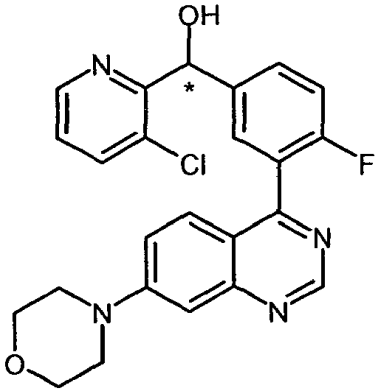
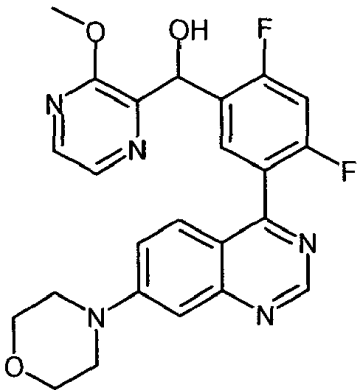
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
456		(S)-[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	A	A	C
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 2.58min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ / 40 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen Diethylamin)	v. racemato			
457		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-3-metil-pirazin-2-il)-metanol	B	A	A
	MS: 466.1/468.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.5, 1H), 8.36 (d, J=2.5, 1H), 7.99 (d, J=7.8, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.22 (d, J=2.4, 1H), 6.44 (d, J=5.9, 1H), 6.25 (d, J=5.6, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).			

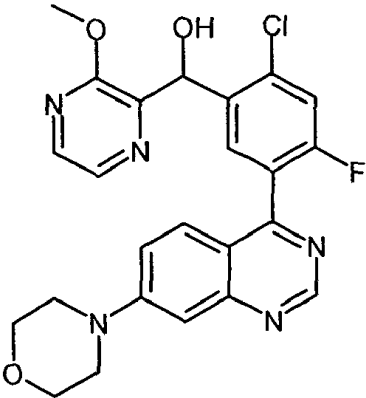
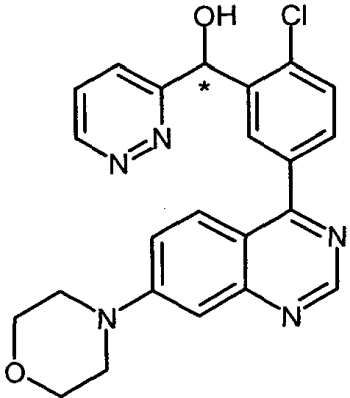
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
458		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 1)	A	A	C
	MS: 464.1/466.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 11.22min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 15 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.2, 1H), 7.89 (d, J=9.5, 1H), 7.73 (d, J=8.2, 1H), 7.54 (dd, -7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2, 1H), 7.54 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.59 (d, J=4.8, 1H), 6.28 (d, J=4.8, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H).			
459		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol (Ena 2)	B	B	A*
	MS: 464.1/466.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36); R _t 14.88min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 15 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

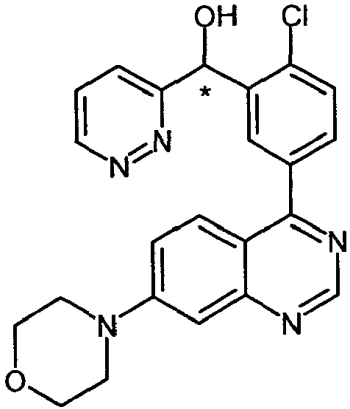
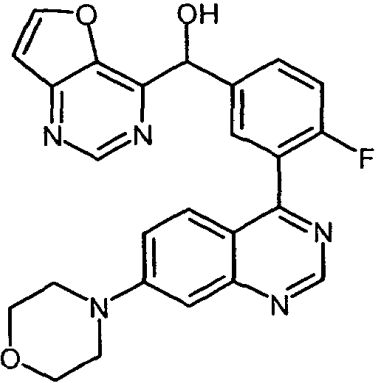
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
460		[2-Chloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol	B	A	A*
	MS: 464.1/466.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:36)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.2, 1H), 7.89 (d, J=9.5, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2, 1H), 7.54 (dd, J=9.4, 2.7, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.59 (d, J=4.9, 1H), 6.28 (d, J=4.8, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H).			
461		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-[3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-metanol	A	A	A*
	MS: 471.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm= 9.08 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.5, 1H), 7.62 (d, J=5.5, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.19 (d, J=2.3, 1H), 6.61 (d, J=5.5, 1H), 6.43 (d, J=5.4, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			

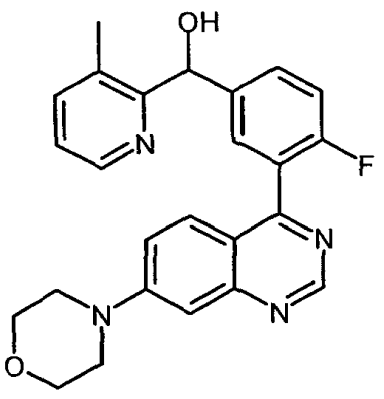
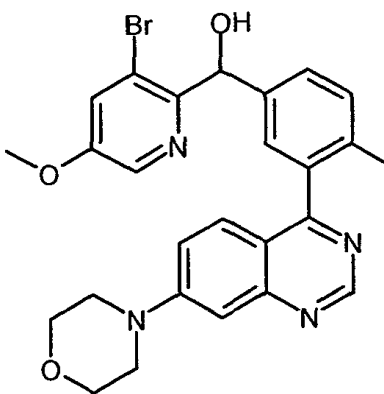
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
462		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-iodo-pirazin-2-il)-metanol	A	A	B
	MS: 544.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.4, 1H), 8.37 (d, J=2.4, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.33 (d, J=5.7, 1H), 6.17 (d, J=5.7, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			
463		(3-Etoxi-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	A	B
	MS: 461.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.14 (dd, J=4.7, 1.2, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (dd, J=8.3, 1.3, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (dd, J=8.3, 4.7, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.07 (d, J=6.3, 1H), 5.79 (d, J=6.6, 1H), 4.06 (q, J=7.0, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 1.28 (t, J=6.9, 3H).			

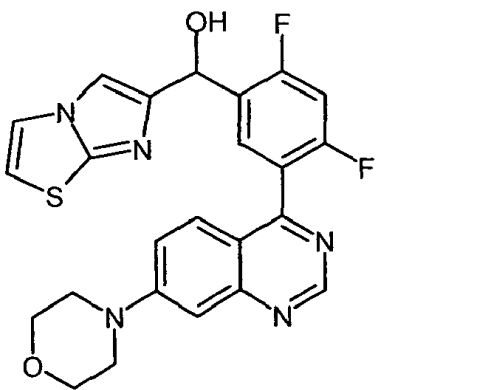
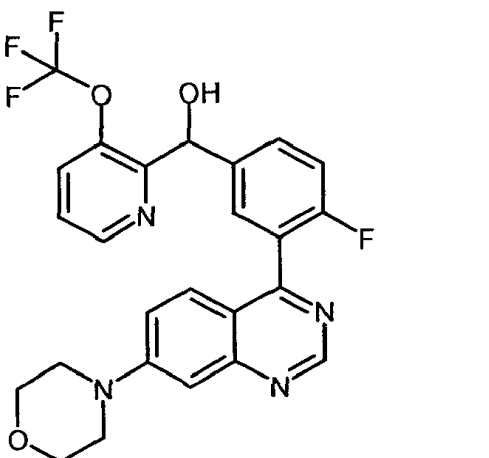
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
464		(3-difluorometoxi-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	B	B
	MS: 484.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.6, 1H), 8.28 (d, J=2.6, 1H), 7.86 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.30 (d, J=5.6, 1H), 6.10 (d, J=4.9, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
465		(3-Cloro-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ena 2)	A	A	B
	MS: 451.1/453.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 6.63min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen Diethylamin)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
466		(3-Cloro-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol (Ena 1)	C	B	B
	MS: 451.1/453.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:35); R _t 3.98min (SFC, Chiralpak AD-H, CO ₂ /40 % en volumen 2-propanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
467		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol	B	A	A
	MS: 466.2 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.16 (dd, J=16.4, 2.7, 2H), 7.87 (t, J=8.2, 1H), 7.59 (dd, J=9.4, 3.0, 1H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.4, 1H), 7.40 (t, J=10.1, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 4H).			

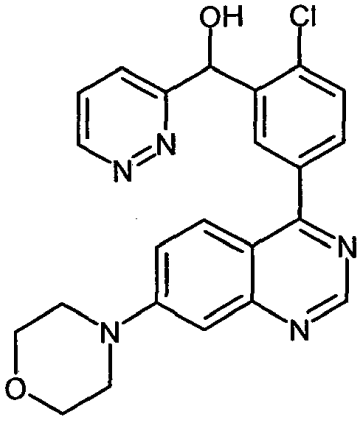
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
468		[2-Cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxipirazin-2-il)-metanol	A	A	B
	MS: 482.1/484.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.13 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.7, 1H), 8.11 (d, J=2.7, 1H), 7.97 (d, J=7.8, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (dd, J=9.4, 2.5, 1H), 7.22 (d, J=2.4, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H).			
469		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]piridazin-3-il-metanol (Ena 2)	D	D	C
	MS: 434.1/436.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R _t 4.70min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
470		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-3-il-metanol (Ena 1)	B	A	A
	MS: 434.1/436.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:38); R _t 2.52min (SFC, Chiralcel OJ-H, CO ₂ / 20 % en volumen de metanol, 0.5 % en volumen de dietilamina)	v. racemato			
471		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol	A	A	A*
	MS: 458.1 (M+H ⁺)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.10 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.3, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J=2.2, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.62 (d, J=4.6, 1H), 6.20 (d, J=4.6, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
472		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-piridin-2-il)-metanol	B	A	A
	MS: 431.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.08 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).			
473		(3-Bromo-5-metoxi-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	B	A	B
	MS: 525.1/527.1 (M+H ⁺) (Br Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:97)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.31 (d, J=2.6, 1H), 7.70 (d, J=2.6, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.16 (d, J=6.1, 1H), 6.01 (d, J=6.1, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
474		[2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il-metanol	D	D	C
	MS: 480.1 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.09 (s, 1H), 7.85 (d, J=4.5, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.26 (t, J=9.1, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 6.18 - 6.13 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 4H).			
475		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-trifluorometoxi-piridin-2-il)-metanol	A	A	B
	MS: 501.2 (M+H ⁺)	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.11 (s, 1H), 8.61 (dd, J=4.6, 1.3, 1H), 7.87 (dp, J=8.4, 1.6, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (dd, J=9.9, 8.4, 1H), 7.21 (d, J=1.9, 1H), 6.26 (d, J=5.9, 1H), 6.13 (d, J=5.9, 1H), 3.89 - 3.65 (m, 4H), 3.54 - 3.38 (m, 4H).			

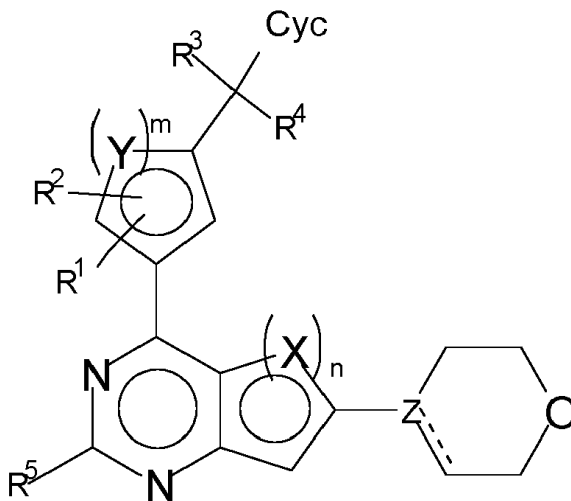
No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
476		[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-trifluorometil-pirazin-2-il)-metanol	B	A	A
	MS: 486.2 (M+H ⁺)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.10 (s, 1H), 9.00 (d, J=2.3, 1H), 8.77 (d, J=2.3, 1H), 7.66 (dd, J=6.9, 2.3, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.54 (d, J=5.7, 1H), 6.21 (d, J=4.3, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H).			
478		(3-Bromo-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol	A	A	D
	MS: 495.1/497.1 (M+H ⁺) (Br Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:96)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.09 (s, 1H), 8.60 (dd, J=4.6, 1.4, 1H), 8.08 (dd, J=8.1, 1.5, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (dd, J=8.1, 4.6, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.20 (d, J=6.3, 1H), 6.12 (d, J=6.3, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.49 - 3.40 (m, 4H).			

No.	Fórmula estructural	Nombre	IC ₅₀ ADN- PK	IC ₅₀ pADN- PK	K _i [Kv1.11 hERG]
479		[2-Cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-3-il-metanol	B	A	B
	MS: 434.1/436.1 (M+H ⁺) (Cl Isotopía, proporción de intensidad relativa de pico [%] 100:37)	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.15 (dd, J=4.9, 1.7, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.2, 1H), 7.87 (d, J=9.4, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 1.7, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.2, 1H), 7.52 (dd, J=9.5, 2.6, 1H), 7.21 (d, J=2.5, 1H), 6.69 (d, J=4.9, 1H), 6.38 (d, J=4.9, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.49 - 3.40 (m, 4H).			
<p>(*) En la segunda columna: enantiómero aislado cromatográficamente que representa la configuración R o S, pura, de la molécula</p> <p>(*) En la última columna: actividad de canal de potasio medida con el ensayo de enlazamiento de hERG en lugar del ensayo patch clamp de hERG</p>					

Los números de los ejemplos 273-277, 281-283, 287 y 477 fueron sacados de manera deliberada.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



(I)

5 en la cual

X es CH, CF, S o N,

Y es CH, S o N,

Z es C o N,

---- si Z = C, forma un enlace doble junto con el enlace sencillo, si Z = N está ausente,

10 n es 1 o 2, en cuyo caso si n = 1, X = S,

y si n = 2, ambos X = CH, o el X enlazado con el anillo de pirimidina es CF y el X no está enlazado con el anillo de pirimidina es CH, o un X es CH y el otro X es N;

m es 1 o 2, en cuyo caso si m = 1, Y = S, y si m = 2, ambos Y = CH, o un Y es CH y el otro Y es N;

R¹, R², R³, R⁴ son, independientemente entre sí, H, Hal, CN, OH, CONH₂, CONH(LA) o LA;

15 R⁵ es H, Hal, CN o C≡CH;

Cyc es fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, por R⁶, o es Het¹;

20 Het¹ es un heterociclo mono- o binuclear, de 5-10 miembros, con 1-3 átomos de N, O y/o S, o 1-4 átomos de N, el cual puede ser no sustituido o sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, por R⁶, o puede ser sustituido una vez por Het²;

R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, o NH₂;

LA es alquilo no ramificado o ramificado con 1-5 átomos de C, el cual puede ser saturado o parcialmente insaturado, donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y/o un átomo de H puede estar reemplazados por CN o Het², y/o uno o dos grupos de CH₂ pueden estar reemplazados por O, NH, NH₂, N(CH₃) o CO;

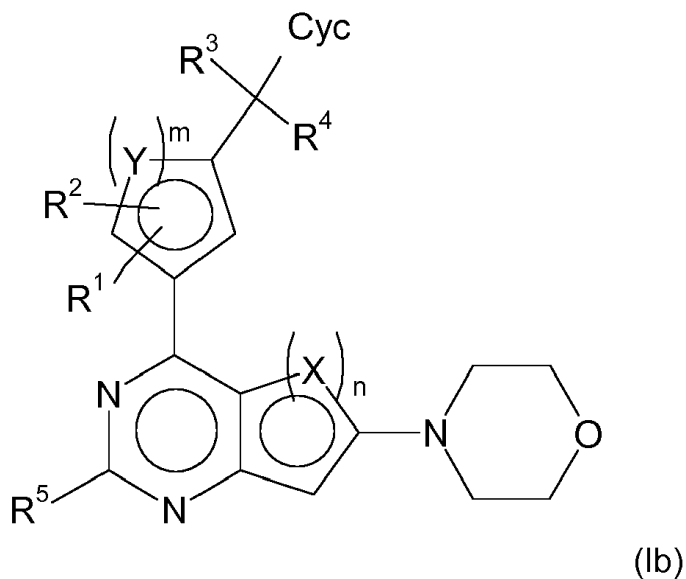
25 Het² es un homo- o heterociclo alifático de 3-5 miembros con 0, 1, 2 o 3 átomos de N, O y/o S, el cual no sustituido;

Hal es F, Cl, Br o I;

en cuyo caso H, C, N, O, P, S, F y Cl también comprenden los isótopos más pesados de estos átomos,

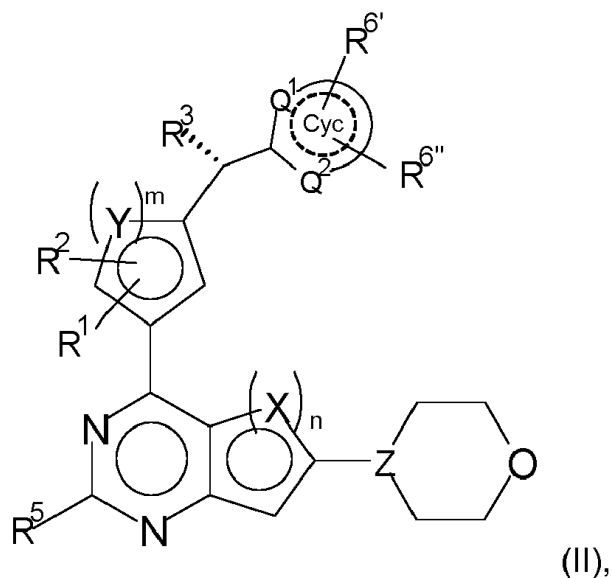
y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que corresponde a la fórmula (Ib),



en la cual todos los sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, que corresponde a la fórmula (II)



en la cual

R^3 es Hal, CN, OH, CONH_2 , CONH(LA) o LA;

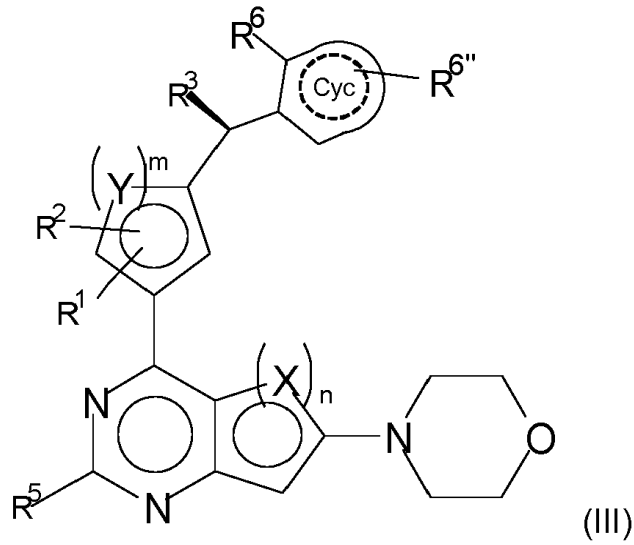
R^6 , $R^{6''}$ son, independientemente entre sí, H, Hal, LA, Oxo, CN, NH_2 o Het²;

10 Q^1, Q^2 son, independientemente entre sí, CH, N o NH y en cualquier caso no sustituidos;

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, que corresponde a la fórmula (III)



en la cual

R³ es Hal, CN, OH, CONH₂, CONH(LA) o LA;

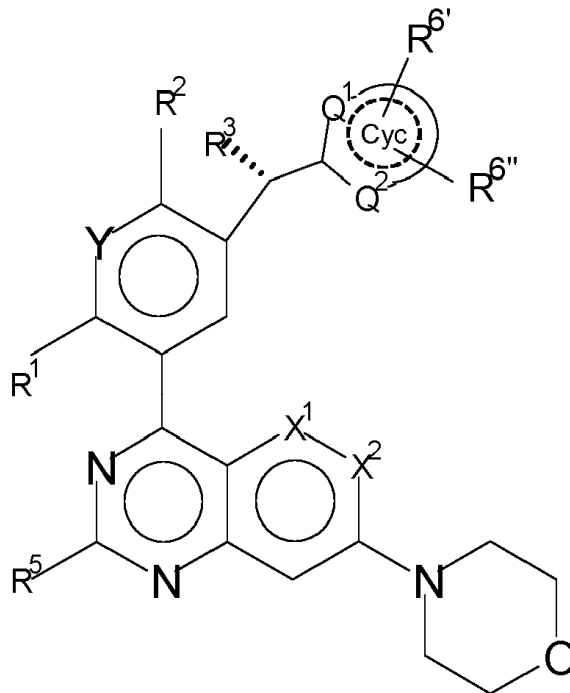
R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

5 R^{6''} es H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto según la reivindicación 3, que corresponde a la fórmula (IIa)



10

(IIa),

en la cual

R², R³ son independientemente entre sí Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

R^{6'}, R^{6''} son independientemente entre sí H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

Q¹, Q² son independientemente entre sí CH, N o NH y en cualquier caso no sustituidos;

X¹ es CH, CF o N;

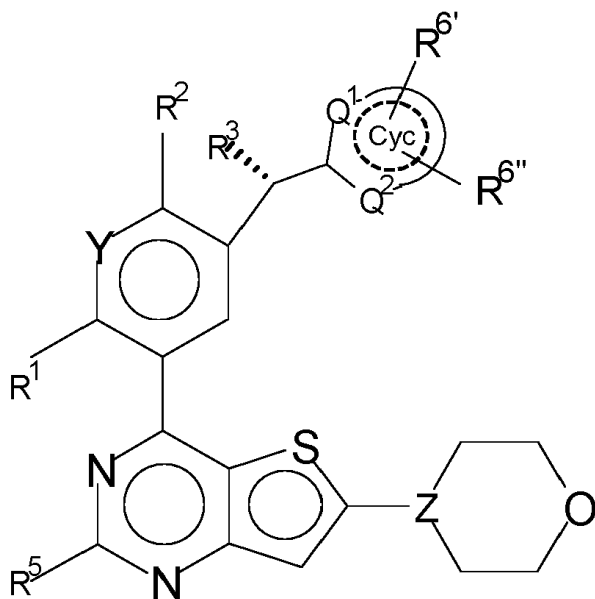
X² es CH o N, en cuyo caso X¹, X² no son simultáneamente N;

5 Y es CH o N;

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuesto según la reivindicación 3, que corresponde a la fórmula (IIb)



10

(IIb)

en la cual

R², R³ son independientemente entre sí Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

R^{6'}, R^{6''} son independientemente entre sí H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

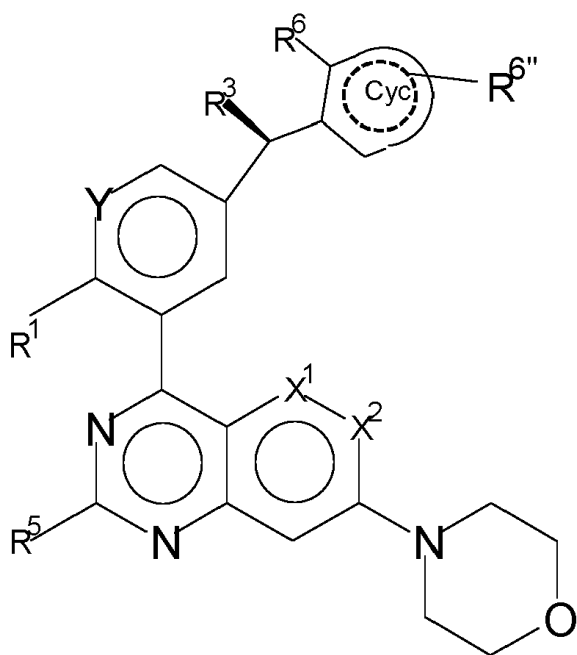
Q¹, Q² son independientemente entre sí CH, N o NH y en cualquier caso no sustituidos;

15 Y es CH o N,

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

y todos los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuesto según la reivindicación 4, que corresponde a la fórmula (IIIa)



(IIIa),

en la cual

R³ es Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

5 R^{6''} es H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

X¹ es CH, CF o N;

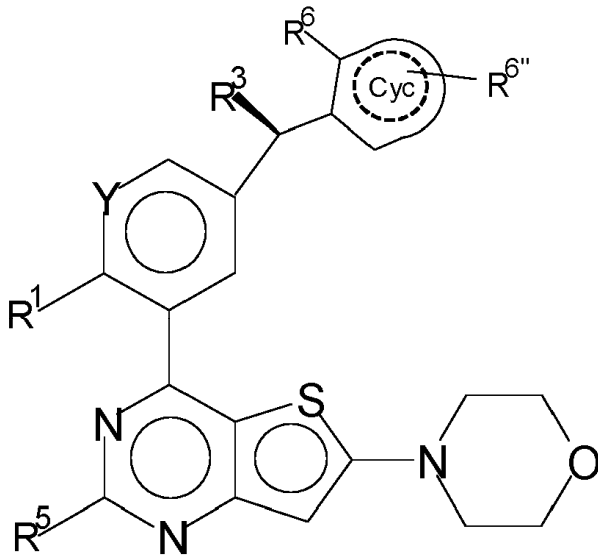
X² es CH o N, en cuyo caso X¹, X² no son simultáneamente N;

Y es CH o N;

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

10 y los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuesto según la reivindicación 4, que corresponde a la fórmula (IIIb)



(IIIb)

en la cual

R³ es Hal, CN, OH, CONH₂, CON(LA) o LA;

R⁶ es Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

5 R^{6''} es H, Hal, LA, Oxo, CN, NH₂ o Het²;

Y es CH o N,

---- significa la presencia o la ausencia de enlaces dobles en Cyc;

y todos los otros sustituyentes tienen el significado indicado para la fórmula (I), y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 9. Compuesto según la reivindicación 5, en la cual los residuos no designados más detalladamente tienen el significado indicado para la fórmula (IIa), en la cual, no obstante, en la fórmula parcial (IIa-A)

X¹ es CH,

R¹ es F o Cl,

R² es F o Cl,

15 en la fórmula parcial (IIa-B)

R¹ es F,

R² es F o Cl,

en la fórmula parcial (IIa-C)

X¹, X² son CH,

20 en la fórmula parcial (IIa-D)

X¹ es CH,

R⁵ es H,

en la fórmula parcial (IIa-E)

R³ es H, OH,

25 en la fórmula parcial (IIa-F)

- X¹ es CH,
R³ es OH,
en la fórmula parcial (IIa-G)
- X¹ es CH,
- 5 Y es CH,
en la fórmula parcial (IIa-H)
- X¹ es CH,
Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinil o imidazo[1,2-b]piridazinilo,
en la fórmula parcial (IIa-J)
- 10 Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinil o imidazo[4,5-c]piridinilo, que pueden ser respectivamente no sustituidos, o sustituidos una o dos veces con metoxi, metilo, Oxo, Cl o CHF₂O,
en la fórmula parcial (IIa-K)
- R¹ es F o Cl,
- 15 R² es F o Cl,
R³ es OH,
R⁵ es H,
X¹, X² son CH,
en la fórmula parcial (IIa-L)
- 20 R¹ es F,
R² es F o Cl,
R³ es H o OH,
R⁵ es H,
en la fórmula parcial (IIa-M)
- 25 R¹ es F o Cl,
R² es F o Cl,
R³ es OH,
R⁵ es H,
X¹, X² son CH,
- 30 Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinil o imidazo[1,2-b]piridazinilo, en la fórmula parcial (IIa-N)
- R¹ es F,
R² es F o Cl,
R³ es H o OH,
- 35 R⁵ es H,
Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinil o imidazo[4,5-c]piridinilo, que pueden ser respectivamente no sustituidos, o una o dos veces sustituidos con metoxi, metilo, oxo, Cl o CHF₂O,
en la fórmula parcial (IIa-O)

R¹ es F,

R² es F o Cl,

R³ es H o OH,

R⁵ es H,

- 5 Cyc es 5-metoxi-piridazin-3-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 3-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 3-difluorometoxi-piridin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-6-ilo, 1H-Piridazin-6-ona-3-ilo, furo[2,3-d]piridazin-7-ilo, tieno[2,3-d]piridazin-7-ilo, 3,5-dimetil-pirazin-2-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilo,

- 10 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuesto según la reivindicación 7, en la cual los residuos no designados más detalladamente tienen el significado indicado para la fórmula (IIIa) en la cual, no obstante

en la fórmula parcial (IIIa-B)

R¹ es F,

- 15 en la fórmula parcial (IIIa-C)

X¹, X² son CH,

en la fórmula parcial (IIIa-D)

X¹ es CH,

R⁵ es H,

- 20 en la fórmula parcial IIIa-(E)

R³ es H, OH,

en la fórmula parcial (IIIa-F)

X¹ es CH,

R³ es OH,

- 25 en la fórmula parcial (IIIa-G)

X¹ es CH,

Y es CH,

en la fórmula parcial (IIIa-H)

X¹ es CH,

- 30 Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinil o imidazo[1,2-b]piridazinilo,

en la fórmula parcial (IIIa-J)

Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinil o imidazo[4,5-c]piridinilo, que pueden ser respectivamente no sustituidos, o sustituidos una o dos veces con metoxi, metilo, oxo, Cl o CHF₂O,

- 35 en la fórmula parcial (IIIa-K)

R¹ es F o Cl,

R³ es OH,

R⁵ es H,

X¹, X² son CH,

- 40 en la fórmula parcial (IIIa-L)

- R¹ es F,
R³ es H o OH,
R⁵ es H,
en la fórmula parcial (IIIa-M)
- 5 R¹ es F o Cl,
R³ es OH,
R⁵ es H,
X¹, X² es CH,
Cyc es piridina, pirazina o piridazina, o pirazolo[1,5-a]pirimidinil o imidazo[1,2-b]piridazinilo,
- 10 en la fórmula parcial (IIIa-N)
R¹ es F,
R³ es H o OH,
R⁵ es H,
Cyc es piridina, pirazina, piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]piridazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinil o imidazo[4,5-c]piridinilo, que pueden ser respectivamente no sustituidos, o sustituidos una o dos veces con metoxi, metilo, oxo, Cl o CHF₂O,
- 15 en la fórmula parcial (IIIa-O)
R¹ es F,
R³ es H o OH,
R⁵ es H,
- 20 Cyc es 5-metoxi-piridazin-3-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 3-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 3-difluorometoxi-piridin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 1-metil-1H-piridin-2-ona-6-ilo, 1H-piridazin-6-ona-3-ilo, furo[2,3-d]piridazin-7-ilo, tieno[2,3-d]piridazin-7-ilo, 3,5-dimetil-pirazin-2-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilo,
- 25 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
11. Compuesto según la reivindicación 6, en la cual los residuos no designados más detalladamente tienen el significado indicado para la fórmula (IIb), en la cual, no obstante,
en la fórmula parcial (IIb-Q)
- 30 R¹ es F o Cl,
R² es F o Cl,
R³ es OH,
R⁵ es H,
Y es CH,
- 35 en la fórmula parcial (IIb-R)
R¹ es F,
R² es F o Cl,
R³ es OH,
R⁵ es H,
- 40 Y es CH,

en la fórmula parcial (IIb-S)

Cyc es piridina, pirazina o piridazina,

en la fórmula parcial (IIb-T)

R¹ es F o Cl,

5 R² es F o Cl,

R³ es OH,

R⁵ es H,

Cyc es piridina, pirazina o piridazina,

en la fórmula parcial (IIb-U)

10 R¹ es F,

R² es F o Cl,

R³ es OH,

R⁵ es H,

Cyc es piridina, pirazina, piridazina o 3-metil-pirazin-2-ilo,

15 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómeros y/o estereoisómero, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

12. Compuesto según la reivindicación 8, en la cual los residuos no designados más detalladamente tienen el significado indicado para la fórmula (IIIb), en la cual, no obstante

en la fórmula parcial (IIIb-Q)

R¹ es F o Cl,

20 R³ es OH,

R⁵ es H,

Y es CH,

en la fórmula parcial (IIIb-R)

R¹ es F,

25 R³ es OH,

R⁵ es H,

Y es CH,

en la fórmula parcial (IIIb-S)

Cyc es piridina, pirazina o piridazina,

30 en la fórmula parcial (IIIb-T)

R¹ es F o Cl,

R³ es OH,

R⁵ es H,

Cyc es piridina, pirazin o piridazina,

35 en la fórmula parcial (IIIb-U)

R¹ es F,

R³ es OH,

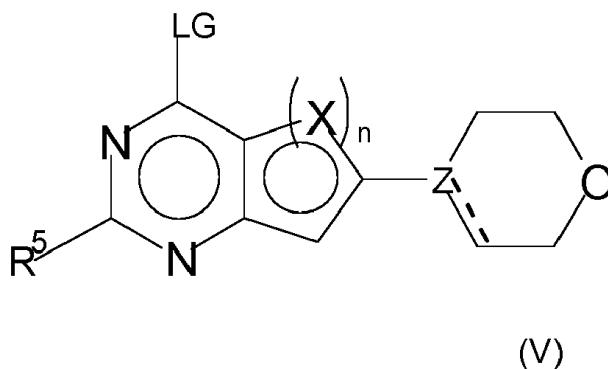
R⁵ es H,

Cyc es piridina, pirazina, piridazina o 3-metil-pirazin-2-ilo,

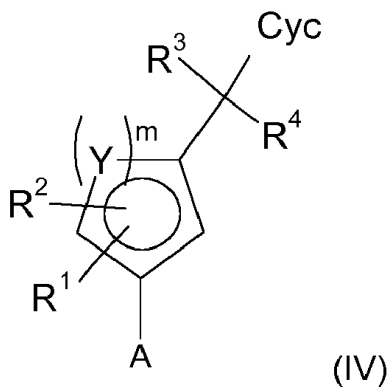
y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionados del grupo:
 [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-piridazin-3-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(5-metoxi-piridazin-3-il)-metanol,
 [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-metanol,
 (3-cloro-6-metoxi-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol,
- 10 (R)-(3-cloro-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol,
 [2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-piridazin-4-il-metanol,
 [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol,
 (3-difluorometoxi-piridin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol,
- 15 (R)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
 [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
 [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol,
 6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-1-metil-1H-piridin-2-ona,
 3-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolino-quinazolin-4-il)fenil]-hidroxi-metil]-1H-piridazin-6-ona,
- 20 (S)-[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol,
 (R)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-pirido[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
 4-(4-cloro-2-fluoro-5-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil-fenil)-7-morfolin-4-il-quinazolina,
 [4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
 (R)-[4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
- 25 [2-cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(3-metilpirazin-2-il)metanol,
 [4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol,
- 30 [2-cloro-4-fluoro-5-[7-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)quinazolin-4-il]fenil]-(6-metoxipiridazin-3-il)metanol,
 [2-cloro-4-fluoro-5-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(6-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
 [2-cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol,
- 35 [4-fluoro-3-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-pirazin-2-il)-metanol,
 [2-cloro-4-fluoro-5-(5-fluoro-7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(6-metoxi-piridazin-3-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-d]piridazin-7-il-metanol,

- [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-d]piridazin-7-il-metanol,
 [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-tieno[2,3-d]piridazin-7-il-metanol,
 (3,5-dimetil-pirazin-2-il)-[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-metanol,
 6-[[2-cloro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-1-metil-1H-piridin-2-ona,
 5 6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-2H-piridazin-3-ona,
 6-[[4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-1-metil-1H-piridin-2-ona,
 6-[[2-cloro-4-fluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-1-metil-1H-piridin-2-ona,
 [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[2,3-d]pirimidin-4-il-metanol,
 [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol,
 10 [2,4-difluoro-5-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metoxi-pirazin-2-il)-metanol,
 4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-(3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-metanol,
 [4-fluoro-3-(7-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-fenil]-furo[3,2-d]pirimidin-4-il-metanol,
 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
 15 14. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo con las siguientes etapas:
 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V)



en la cual LG es un grupo de partida habitual como Hal, con un compuesto de la fórmula (IV)



- 20 en la cual A es ácido borónico o un éster de ácido borónico, por lo cual se obtiene el compuesto de la fórmula (I), y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales.

15. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para usar como medicamento.
- 5 16. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para usar como medicamentos para sensibilizar células cancerosas frente a productos anticancerosos y/o radiación ionizante.
17. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para usar en la profilaxis y/o terapia de cáncer, tumores o metástasis en combinación con radioterapia y/o con al menos un producto anticanceroso.
- 10 18. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
19. Composición farmacéutica que comprende como sustancia activa una cantidad efectiva de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, junto con sustancias adyuvantes farmacéuticamente compatibles.
- 15 20. Composición farmacéutica que comprende como sustancia activa una cantidad efectiva de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, junto con sustancias adyuvantes farmacéuticamente compatibles en combinación con una cantidad efectiva de al menos un producto anticanceroso.
- 20 21. Kit que se compone de embalajes separados de (a) una cantidad efectiva de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y (b) una cantidad efectiva de al menos un producto anticanceroso.
- 25 22. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 y/o sal fisiológicamente inocua, tautómero y/o estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para usar según la reivindicación 16 o 17, donde el agente anticanceroso se selecciona de: agentes de alquilación que comprenden altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfantosilato, lomustina, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carboquon, apaziquon, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina; compuestos de platino que comprenden carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidrato, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; inhibidores de topoisomerasa que comprenden etoposido, irinotecán, razoxán, sobuzoxán, agentes modificadores de ADN como amrrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostalicina, pixantron, laromustina; antibióticos anti-cancerosos que comprenden bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunurubicina, plicamicina, aclarrubicina, peplomicina, pirarrubicina; alfa-emisores que comprenden alfaradina (dicloruro de ²²³Ra, Xofgio), ²¹¹At, ²¹³Bi, ²²⁵Ac, ²²⁷Th.
- 30 23. Composición farmacéutica según la reivindicación 20, en la cual el al menos un producto anticanceroso se selecciona de: agentes de alquilación que comprenden altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfantosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquon, apaziquon, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina; compuestos de platino que comprenden carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidrato, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; inhibidores de topoisomerasa que comprenden etopósido, irinotecán, razoxán, sobuzoxán, agentes modificadores de ADN como amrrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina; antibióticos anticancerosos que comprenden bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunurubicina, plicamicina, aclarrubicina, peplomicina, pirarrubicina; emisores alfa que comprenden Alfaradina (dicloruro de ²²³Ra, Xofgio), ²¹¹At, ²¹³Bi, ²²⁵Ac, ²²⁷Th.
- 40 24. Kit según la reivindicación 21, en el cual el producto anticanceroso se selecciona de: agentes de alquilación que comprenden altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfantosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquon, apaziquon, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina; compuestos de platino que comprenden carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidrato, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; inhibidores de topoisomerasa que comprenden etopósido, irinotecán, razoxán, sobuzoxán, agentes modificadores de ADN como amrrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina; antibióticos anticancerosos, que comprenden bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina,
- 55

daunorrubicina, plicamicina, aclarubicina, peplomycin, pirarubicina; emisores alfa que comprenden Alpharadin (dicloruro de ^{223}Ra , Xofigo), ^{211}At , ^{213}Bi , ^{225}Ac , ^{227}Th .