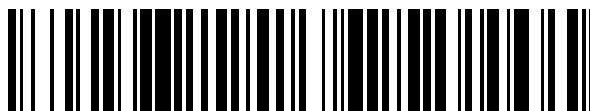


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 754**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2011 PCT/US2011/045658**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12016001**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011 E 11746704 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2598497**

54 Título: **Carboxamidas azaheterocíclicas de aminas cíclicas**

30 Prioridad:

29.07.2010 US 368972 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUCK, BAYARD R.;
CHEN, XIAOLING;
NEAGU, CONSTANTIN;
JONES, REINALDO;
XIAO, YUFANG y
MOCHALKIN, IGOR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 729 754 T3

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

DESCRIPCIÓN

Carboxamidas azaheterocíclicas de aminas cíclicas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una serie de compuestos de carboxamidas azaheterocíclicas de aminas cíclicas que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en mamíferos. La presente invención también describe el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente en seres humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Resumen de la técnica relacionada

10 Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253: 407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70: 419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13: 2352-2361 (1994)).

20 Las proteína quinasas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

25 Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen, entre otros, la proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, agregando grupos de fosfato a las proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de activación/desactivación molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de las proteínas diana ocurre en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en las vías de señalización para activar o desactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, una proteína reguladora, un receptor, una proteína del citoesqueleto, un canal o bomba iónica o un factor de transcripción. La señalización no controlada debido al control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha relacionado con varias enfermedades, entre las que se incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunológico, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central y angiogénesis.

35 La proteína quinasa 70S6K, la proteína quinasa p70S6K ribosómica de 70 kDa (también conocida como SK6, p70/p85 S6 quinasa, p70/p85 ribosómica S6 quinasa y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína quinasas. p70S6K es una serina-treonina quinasa que es un componente de la ruta de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. La p70S6K se encuentra corriente abajo de PI3K, y la activación se produce a través de la fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1), ya que la rapamicina actúa para inhibir la actividad p70S6K. La p70S6K está regulada por PI3K objetivos descendentes AKT y PKC ζ . Akt directamente fosforila e inactiva el TSC2, activando así mTOR. Además, los estudios con alelos mutantes de p70S6K que se inhiben con Wortmannina pero no con rapamicina sugieren que la vía de PI3K puede exhibir efectos en p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.

45 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas mediante la fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con el aumento de la traducción de los ARNm que codifican los componentes del aparato de traducción, incluidas las proteínas ribosómicas y los factores de elongación de la traducción, cuya expresión incrementada es esencial para el crecimiento y la proliferación celular. Estos ARNm contienen un tracto de oligopirimidina en su inicio transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que se ha demostrado esencial para su regulación a nivel de la traducción.

50 Además de su participación en la traducción, la activación de p70S6K también se ha implicado en el control del ciclo celular, la diferenciación de las células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en las metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación de tejidos. Los anticuerpos contra p70S6K anulan la entrada mitogénica de la respuesta de los fibroblastos de rata a la fase S, lo que indica que la función de p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Además, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por la rapamicina se ha identificado como consecuencia de la inhibición de la producción de la forma activada hiperfosforilada de p70S6K.

55 El papel de p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de las células de la apoptosis se apoya en función de su participación en la transducción de señales del receptor del factor de crecimiento, la sobreexpresión y

la activación en los tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K estaba acompañada por los aumentos correspondientes en la expresión de ARNm y proteínas, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

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

El gen p70S6K se ha identificado como un objetivo de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la amplificación y el pronóstico desfavorable.

- 15 Se observó una inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la quinasa corriente arriba mTOR. Se informó una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K.

En respuesta al estrés energético, el supresor de tumores LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y le permite desactivar la ruta mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 causan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidades de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón albergan inactivación de mutaciones de LKB1.

- 20 La p70S6K ha sido implicado en enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta al tiempo que aumenta la sensibilidad a la insulina. El papel de p70S6K en enfermedades metabólicas y trastornos como la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hiperaminoacidemia y la hiperlipidemia se basa en los hallazgos.

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

El documento US 2006/009460 A1 describe derivados de quinolina, que exhiben actividad inhibidora de la proteína quinasa. En particular, el documento US 2006/009460 A1 describe ciertos compuestos que son inhibidores de P70S6K1.

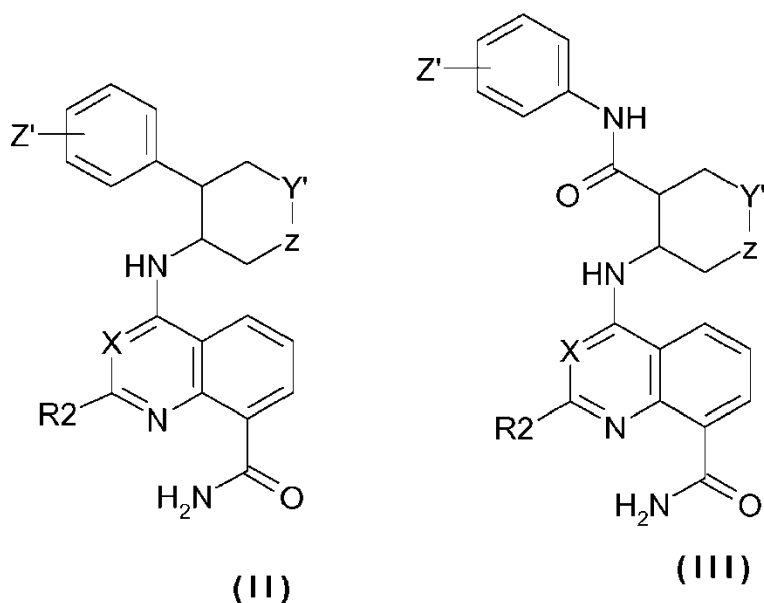
- 30 El documento WO2010/093419 A1 describe compuestos de carboxamidas azaheterocíclicas de amina sustituidos con actividad inhibidora de P70S6K.

Descripción de la invención.

- 35 El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de p70S6K útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteína quinasa mencionadas anteriormente, como el cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores, tanto con respecto a sus actividades, así como a sus características de solubilidad, eliminación metabólica y biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona compuestos novedosos de carboxamidas azaheterocíclicas de amina cíclica y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de quinasa y útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 40 Los compuestos se definen por la fórmula (II) o (III):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o solvatos de las sales de los mismos, en donde:

Y' es independientemente CH₂ o NH, de manera que cuando Y' es NH, Z es CH₂ (o está ausente) y cuando Y' es CH₂, Z es NH,

- 5 Z es independientemente CH₂, NH o está ausente, de modo que cuando Z es CH₂ (o ausente), Y es NH y cuando Z es NH, Y es CH₂ y

Z' es independientemente Ar, alquilo, halógeno, OR, NRR, CF₃, CN, OCF₃, SR o H, en donde el compuesto de fórmula (II) o (III) está mono, di o tri-sustituido con cualquier combinación anterior de Grupos Z',

X es N,

- 10 R² es A o H,

A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un átomo de O o S y/o por un NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH- grupo, y en donde 1-3 átomos H pueden reemplazarse por Hal, y en donde uno o dos grupos CH₃ pueden reemplazarse por OH, SH, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHCOOH, NHCONH₂ o CN,

- 15 LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y

Hal es F, Cl, Br o I.

- 20 En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Arriba y abajo, los residuos y los parámetros tienen los significados indicados para las fórmulas (II) y (III), a menos que se indique expresamente lo contrario.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de Fórmula (II) y (III) en los que al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados a continuación.

"Hal" denota flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

- 25 "A" denota, por ejemplo, metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3 o 3,3-dimetilbutilo, 1 o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. "A" denota además alquilo como se definió anteriormente, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por O u átomos de S y/o por NH, N(LA), CONH, NHCO o grupos -CH=CH y/o en la adición 1-3 átomos de H se pueden reemplazar por F y/o Cl, como, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o tert-butoxi.
- 30

En otros ejemplos de "A", uno o dos grupos CH₃ se reemplazan por OH, SH, NH₂, N(LA)H, N(LA)₂ o CN, como, por ejemplo, N,N'-dimetilaminoalquilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometilciclobutilo o cianoalquilo. Cíclico A denota preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

"LA" denota alquilo lineal, no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal, por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo.

5 El término "sustituido" se refiere preferiblemente a la sustitución por los sustituyentes mencionados anteriormente, donde es posible una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique lo contrario.

Todas las sales, derivados, solvatos, solvatos de sales y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

10 Los compuestos de Fórmula (II) y (III) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. Por lo tanto, la invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

15 Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por los expertos en la técnica o incluso emplearse como tales en la síntesis.

20 En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, adecuadamente aminoácidos protegidos por N (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica del enantiómero con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetoniitrilo, por ejemplo, en la relación 82:15:3.

25 Un método refinado para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

30 En el presente documento se describen profármacos de los presentes compuestos, aunque tales profármacos no son parte de la invención. "Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente, o sin afectación enzimática. Ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención está acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloiximetilamino o en donde el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo, acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en donde el grupo carboxilo está esterificado o amidado, o en donde un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo, un péptido, que administra el fármaco selectivamente a una diana y/o al citosol de una célula. Estos compuestos pueden producirse a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte, por ejemplo, en un alquil-, aril-, colina-, amino, aciloximetiléster, linolenoiléster.

40 Cuando puede producirse tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma de ceto o enol, se reivindican por separado y juntas como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, conformadores y similares. Si se desea, los isómeros se pueden separar por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica a los enantiómeros, por ejemplo, mediante el uso de fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la posterior separación de los diastereómeros resultantes y la escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectivas usando materiales de partida ópticamente puros.

50 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de tales sales

incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminos orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sales del mismo de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietiláctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfaminico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos habituales que conoce un experto en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio de cationes con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

"Solvatos" significa formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Muchos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Por ejemplo, si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, si el disolvente es un éter, el solvato formado es un eterato. Los ejemplos específicos de solvatos incluyen mono- o dihidratos, metanolatos, etanolatos o dietileteratos.

Los expertos en la materia aprecian que, en muchos casos, los solvatos de ingredientes farmacéuticos activos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se usan en composiciones farmacéuticas, y saben cómo obtener dichos solvatos.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de dicha sal, como un ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de las condiciones que se traten y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tal como cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, cáncer colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroideo, melanoma, neoplasias hematológicas como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumor sólido o líquido. Preferiblemente, el cáncer a tratar se elige entre cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o pancreático o glioblastoma.

La invención también describe el uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades moduladas por la cascada de p70S6K en mamíferos, o trastornos mediados por la proliferación aberrante, como el cáncer y la inflamación.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel como psoriasis, eczema y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad.

Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticáncer, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato, y del quimioterapéutico, juntas son eficaces para inhibir el crecimiento celular anormal. Actualmente se conocen muchos agentes terapéuticos anticancerosos en la técnica. En una realización, el agente terapéutico contra el cáncer es un quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico contra el cáncer es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En otra realización más, el agente terapéutico contra el cáncer es un inhibidor de otra proteína quinasa, como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocido como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-AIk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt -3, PDK1 y Erk.

Esta invención describe además un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato, están en combinación con la terapia de radiación efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células.

Por consiguiente, esta invención describe adicionalmente un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya cantidad es efectiva la sensibilización de células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad de compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de tales compuestos descritos en el presente documento. La invención también describe un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de uno o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención pueden combinarse como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y convenientemente puede estar entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o aspersion.

5 Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes otros diversos materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar recubiertas con laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un saborizante como el sabor a cereza o naranja.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

15 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil utilización mediante jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

20 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear orales, rectales, tópicos, parenterales, oculares, pulmonares, nasales y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

25 La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se trata y la gravedad de la afección que se trata. Dicha dosificación puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia.

30 Cuando se tratan o previenen el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosis diaria de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrado en una sola dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 35 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

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

- 40 a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o un solvato sal fisiológicamente aceptable del mismo, y
b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de otro medicamento.

45 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados farmacéuticamente utilizables, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo de medicamento en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

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

50 Abreviaturas

Designación	
ACN	acetonitrilo
ATP	Adenosin trifosfato
b	Pico ancho
d	Doblete
DMSO	dimetilsulfóxido
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DTT	ditiotreitól
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv.	equivalentes
Et	etilo
h	hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	multiplete
M	Ion molecular
m/z	Relación masa a carga
Me	metilo
min	minuto
MS	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada

Designación	
q	Cuarteto (o cuarteto)
Rf	Factor de retención
RT	Temperatura ambiente
Rt.	Tiempo de retención
s	Singlete
Tert	Terciaria
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
VIS	visible

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

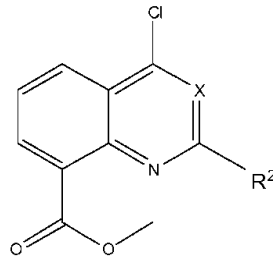
5 Además, mediante la utilización de los procedimientos descritos en el presente documento, junto con las habilidades habituales en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento pueden prepararse fácilmente. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que
10 pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para obtener estos compuestos.

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

La invención se ilustrará, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique lo contrario en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de sílice o HPLC preparativa.
20

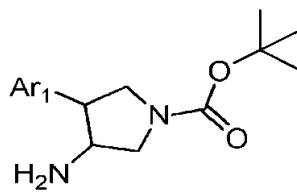
25 La presente invención también se refiere a procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III) de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación.

En particular, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (II) o (III), en donde X es N e Y es NH, y todos los demás sustituyentes tienen el significado definido para la Fórmula (II) y (III) en la reivindicación 1, en donde un éster de ácido carboxílico de Fórmula (IV)



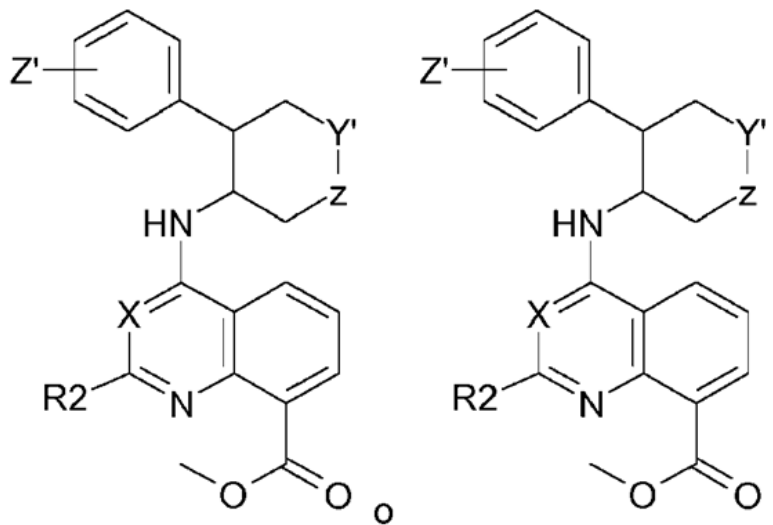
(IV),

5 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V).

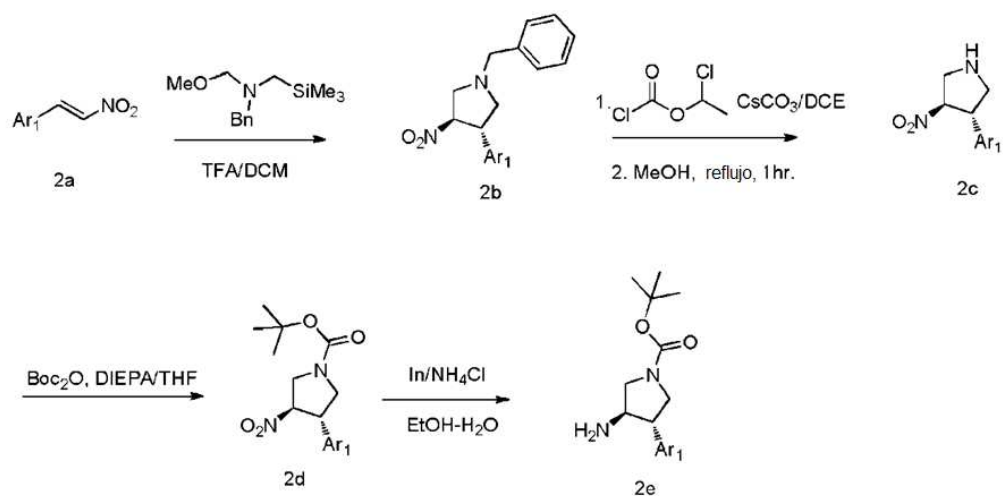


(V),

para producir un compuesto con la siguiente estructura

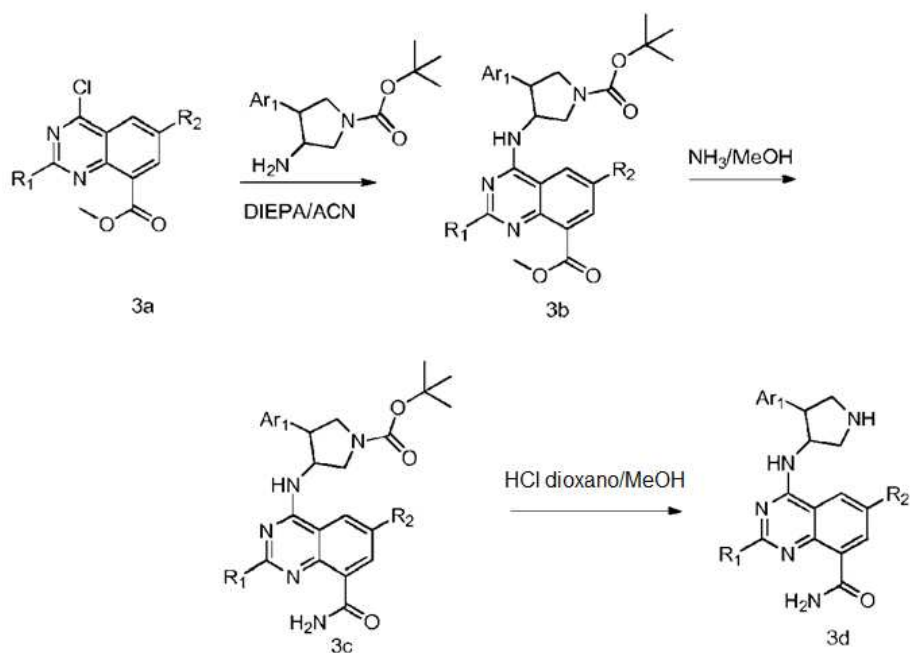


el cual finalmente es convertido en la amida carboxílica de Fórmula (II) o (III)



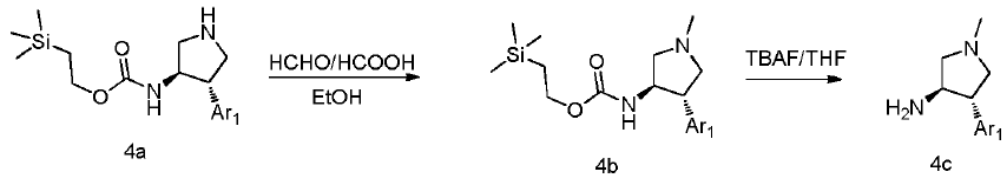
Esquema 2

2a se acopló con N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina en presencia de ácido trifluoroacético para proporcionar el derivado de pirrolidina 2b. El grupo protector bencilo en 2b se eliminó utilizando ACE-Cl para proporcionar la amina secundaria libre 2c. El tratamiento de 2c con dicarbonato de di-tert-butilo, seguido de una reducción promovida por indio de la unidad estructural nitro dio el compuesto 2e.



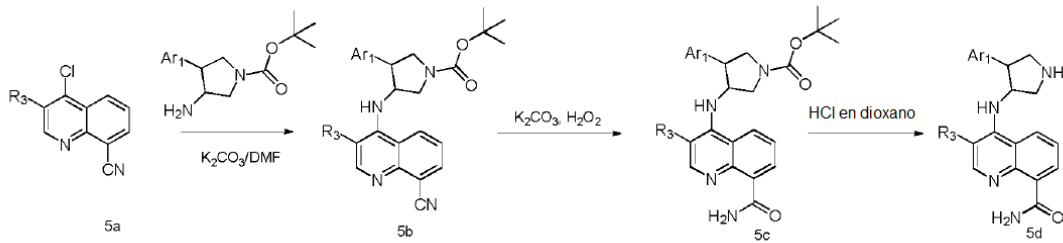
Esquema 3

3a se acopló con 3-amino-4-aril pirrolidina para proporcionar 3b. El éster metílico en 3b se convirtió en amida 3c por reacción con amoníaco en metanol. El tratamiento de 3c con HCl en dioxano eliminó el grupo protector Boc para dar 3d.



Esquema 4

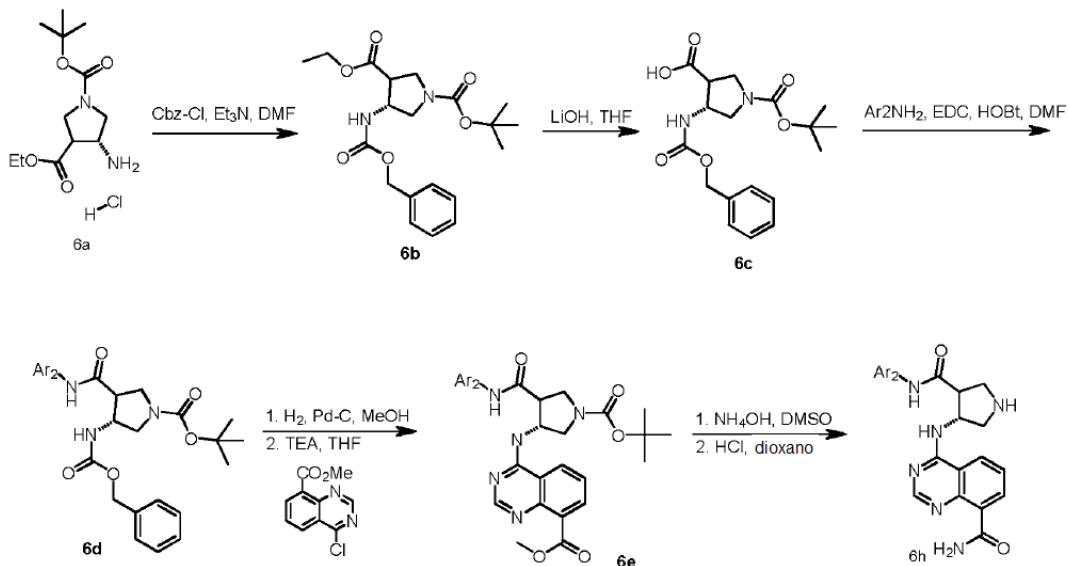
El derivado de pirrolidina 4a se trató con formaldehído y ácido fórmico para proporcionar la N-metilpirrolidina 4b. La amina primaria protegida con Teoc en 4b se liberó tras el tratamiento con fluoruro de tetra-n-butilamonio para proporcionar 4c.



Esquema 5

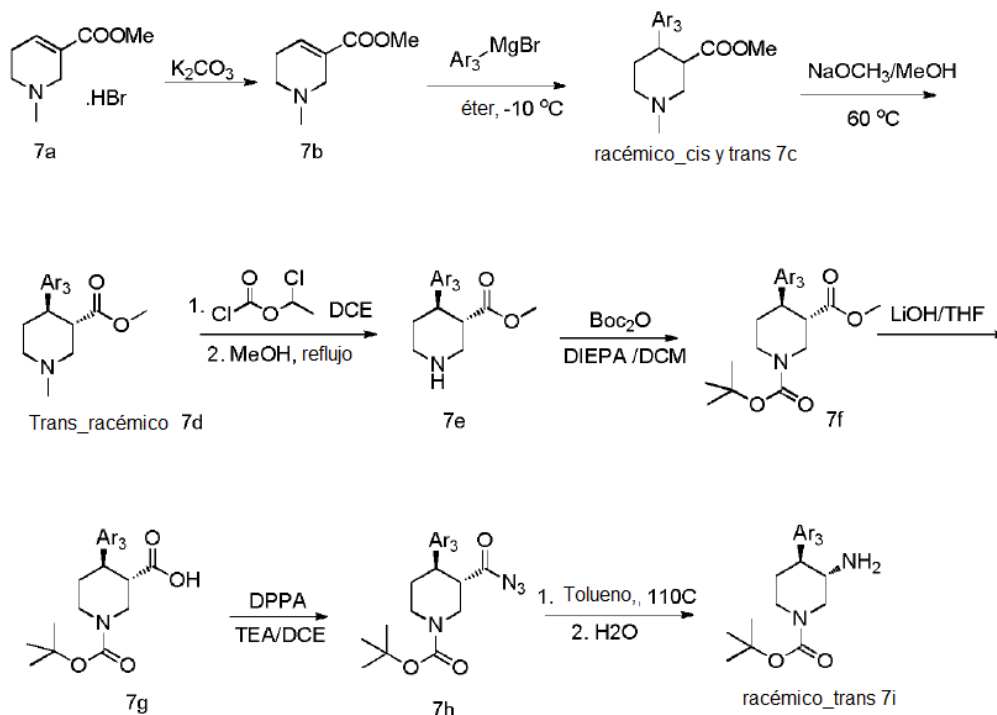
5

La 3-amino-4-aril pirrolidina se hizo reaccionar con 4-cloroquinolin-8-carbonitrilo 5a en condiciones básicas para generar 5b, que se hidrolizó para dar la amida 5c. La posterior eliminación del grupo protector se proporcionó 5d.



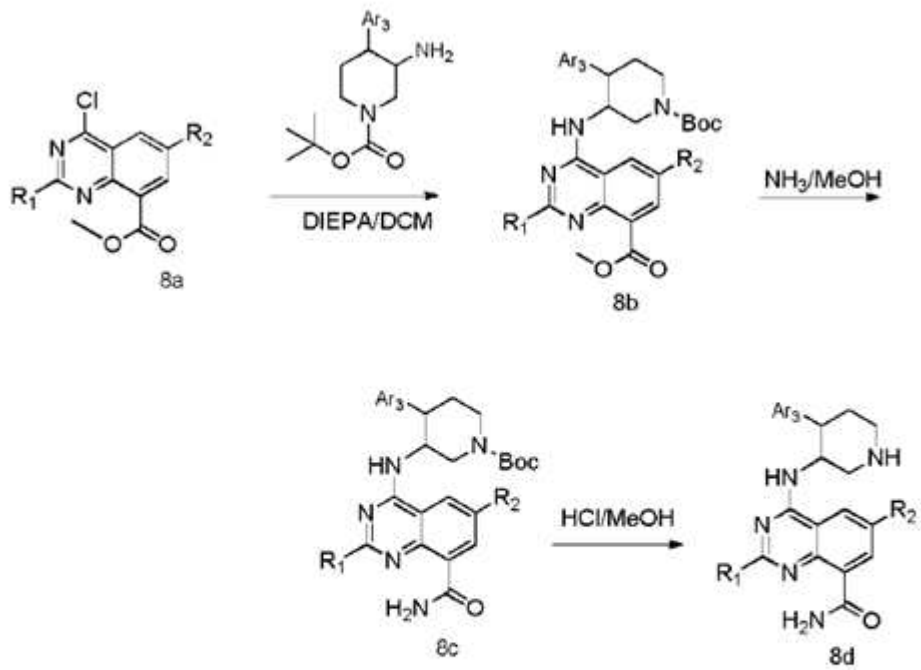
Esquema 6

6a se protegió como carbamato de bencilo para proporcionar 6b. La posterior hidrólisis del éster y el acoplamiento de amida proporcionan 6d. La eliminación de Cbz mediante hidrogenación y reacción con 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo se liberó 6e. La conversión del éster a la amida y la eliminación del grupo protector proporcionó 6h.



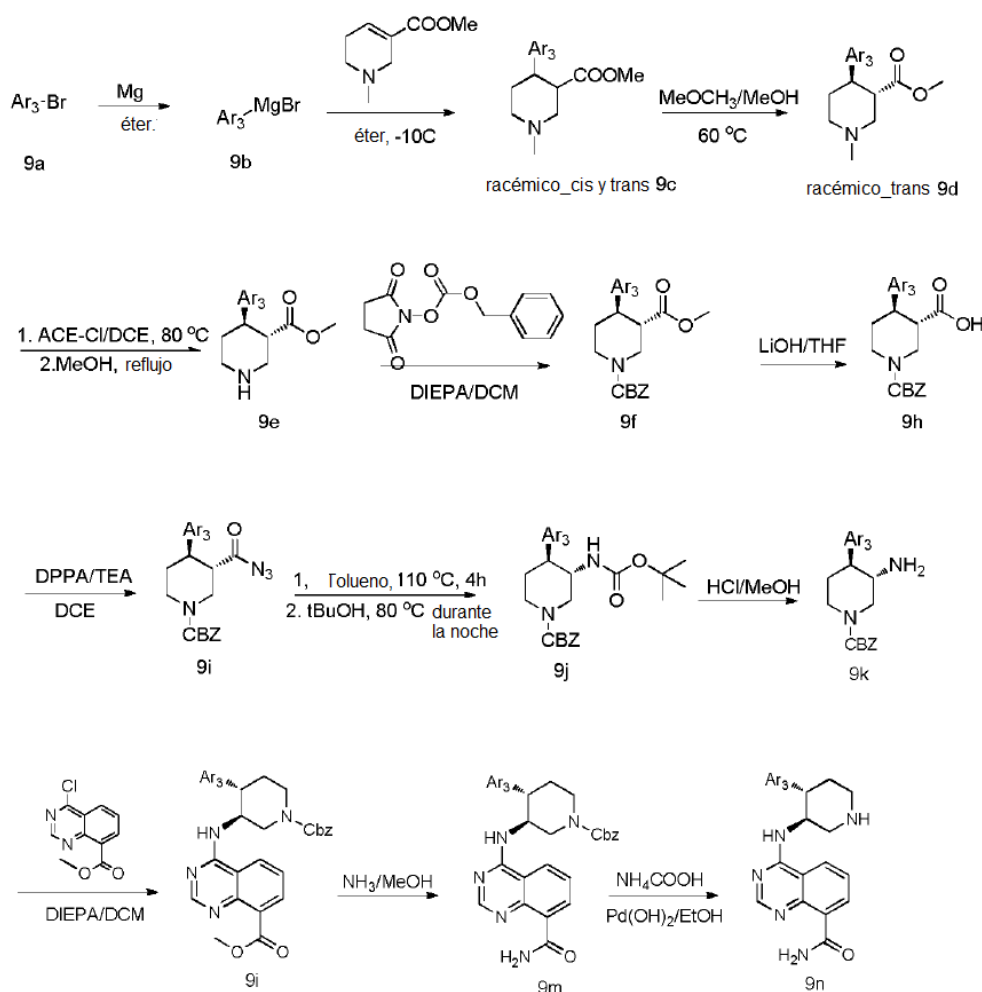
Esquema 7

- 5 El 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo (7a) se neutralizó con carbonato de potasio para proporcionar 7b, que al reaccionar con bromuro de aril-magnesio proporcionó 7c como una mezcla de isómeros cis y trans. La epimerización promovida por metóxido de sodio condujo a la formación exclusiva de la trans- 7d termodinámicamente más estable. El grupo metilo se eliminó mediante ACE-Cl, seguido de un tratamiento con metanol en condiciones de reflujo para proporcionar 7e. La protección de la amina con dicarbonato de di-tert-butilo, seguida por hidrólisis del éster dio 7g de ácido. El reordenamiento de Curtius de 7g usando difenil fosforazidato (DPPA), seguido de un enfriamiento de la reacción con agua, proporcionó 7i.
- 10



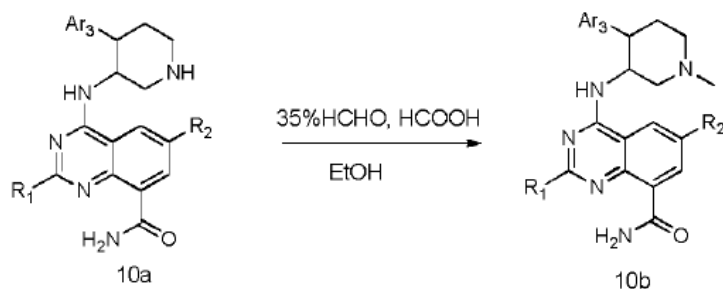
Esquema 8

8a se acopló con 3-amino-4-aril piperidina para generar 8b. La aminólisis del éster metílico con amoníaco en metanol, seguida de la desprotección de amina proporcionada en 8d.



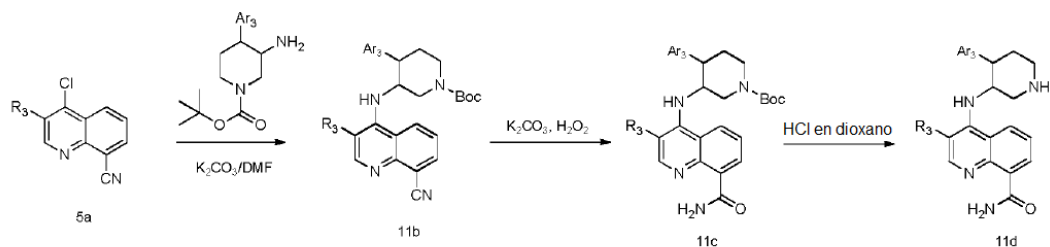
Esquema 9

5 La adición del reactivo de Grignard 9b a 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo dio 9c como una mezcla cis y trans. La epimerización promovida por metóxido de sodio condujo a la formación exclusiva del trans-9d termodinámicamente más estable. El grupo metilo se eliminó utilizando ACE-Cl, seguido de tratamiento con metanol en condiciones de reflujo para proporcionar 9e. La protección de la amina secundaria como carbamato de bencilo, seguida de hidrólisis del éster dio 9h. El reordenamiento de Curtius de 9h usando difenil fosforazidato (DPPA), seguido de un enfriamiento de la reacción con t-butanol, proporcionó la piperidina 9j protegida con Boc. La eliminación de Boc en condiciones ácidas proporcionó 9k, que se acopló con 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo para dar 9l. La aminólisis del éster metílico con amoníaco en metanol, seguida de la eliminación de Cbz proporcionó el 9n deseado.



Esquema 10

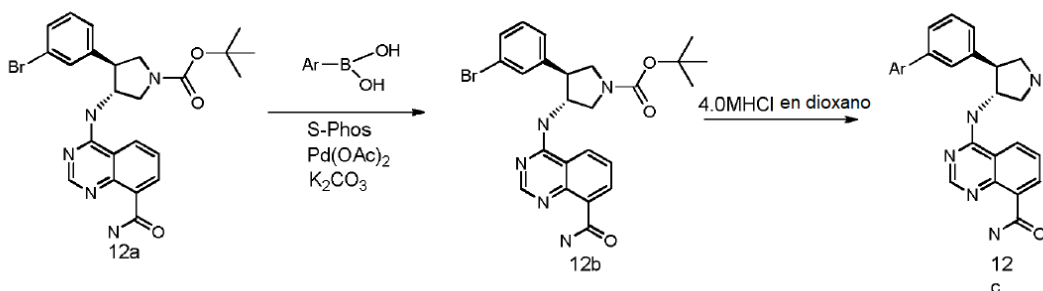
10a se trató con formaldehído y ácido fórmico para proporcionar N-metil 10b.



Esquema 11

5 Como en el Esquema 5, 5a se combinó con el derivado 3-amino-4-aryl piperidina para proporcionar 11b. La hidrólisis de nitrilo y la eliminación de Boc proporcionaron 11d.

Esquema 12



12a se acopló con ácido aril borónico, acetato de paladio como catalizador, s-phos como ligando en condición básica para proporcionar 12b, y la eliminación de Boc proporcionó 12c.

Metodología analítica

10 La LC/MS analítica se realizó utilizando los siguientes tres métodos:

Método A: Se usó una columna Discovery C¹⁸, 5 μm, 3 x 30 mm a una rata de flujo de 400 μL/min, espira de muestra 5 μL, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0.1%, fase móvil, (B) metanol con ácido fórmico al 0.1%; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) funciona con una bomba cuaternaria G1311A (Agilent) con detector de matriz de diodos UV/VIS G1315B (Agilent) y Finnigan LCQ Duo MS detector en modo ESI + con detección de UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 15-95% (B) en un gradiente lineal de 3.2 min (II) mantenido durante 1.4

15

min a 95% (B) (III) disminución del 95-15% (B) en un gradiente lineal de 0.1 min (IV) mantenido durante 2.3 min al 15% (B).

5 Método B: Una columna Waters Symmetry C¹⁸, 3.5 µm, 4.6 x 75 mm a una rata de flujo de 1 mL/min, espira de muestra 10 µL, fase móvil (A) es agua con TFA al 0.05%, fase móvil (B) es ACN con 0.05% de TFA; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles de los métodos: (I) se ejecuta en una bomba binaria G1312A (Agilent) con detector de diodos UV/Vis G1315B (Agilent) y Agilent G1956B (SL) MS detector en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 20-85% (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantenido durante 1 min al 85% (B) (III) disminución del 20-85% (B) en un gradiente lineal de 0.2 min (IV) mantenido para 3.8 min al 20% (B).

10 Método C: Gradiente: 4.2 min/Flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100 Agua + 0.1% (Vol.) TFA; Acetonitrilo + 0.1% (Vol.) TFA; 0.0 a 0.2 min: 99:01; 0.2 a 3.8 min: 99:01 → 0:100; 3.8 a 4.2 min: 0:100; Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; Longitud de onda: 220 nm.

HPLC analítica quiral

15 La HPLC analítica quiral se realizó usando una columna ChiralPak AD-H (250 X 4.6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema Agilent 1100 Series. El método usó un volumen de inyección de 5.0 µL, con una rata de flujo de 1 mL/min de metanol al 100% durante 15 minutos a 25°C y detección de UV a 254 y 280 nm.

HPLC preparativa

20 La HPLC preparativa se realizó usando una columna Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 µM (30 X 250 mm) o una columna Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 µM (30 X 250 mm). Las columnas se utilizaron a una rata de flujo de 60 mL/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con una espira de muestra (10 mL) y un detector ISCO UA-6 UV/Vis. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de solventes que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de grado HPLC. Una ejecución preparativa típica usó un gradiente lineal (por ejemplo, 0-60% de disolvente B durante 60 min).

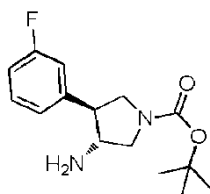
Ejemplos

Los ejemplos de trabajo que se presentan a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la especificación o las reivindicaciones de ninguna manera.

25 Síntesis química

En esta sección se proporcionan detalles experimentales para una serie de compuestos de ejemplo de acuerdo con la fórmula (II) y (III), y sus intermedios de síntesis.

Intermedios de síntesis



30 3-amino-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (1).

1-(3-Fluoro-fenil)-2-nitro-etanol:

35 Una solución de 3-fluorobenzaldehído (21.37 ml; 201.43 mmol; 1.00 eq.) y nitrometano (13.06 ml; 241.71 mmol; 1.20 eq.) en MeOH (40 ml) se enfrió a -10°C. Se añadió una solución de NaOH (8.46 g; 211.50 mmol; 1.05 eq.) en H₂O (20 ml) durante 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 15 minutos, durante los cuales la solución de reacción se solidificó como un sólido blanco. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se diluyó con H₂O (150 ml). Tras la disolución de todos los sólidos, se añadió HCl (4M, 100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (300 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar el intermedio deseado (34.8 g, rendimiento 93%).

1-Fluoro-3-((E)-2-nitro-vinil)-benceno:

40 Se añadió N,N-dimetilpirridin-4-amina (2.30 g; 18.80 mmol) a una solución de 1-(3-fluorofenil)-2-nitroetanol (34.80 g; 187.95 mmol) en anhídrido acético (35.53 ml; 375.90 mmol) a 0°C, y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en una solución saturada de NaHCO₃ agitada vigorosamente (400 mL). El intermedio deseado se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio deseado (26.0 g, rendimiento 83%).

45

Trans-1-bencil-3-(3-fluoro-fenil)-4-nitro-pirrolidina:

- 5 Se añadió N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina a una solución de 1-fluoro-3-[(E)-2-nitrovinil]benceno (6.00 g; 35.90 mmol) en DCM (50 ml). La solución de reacción se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota TFA (0.30 ml; 3.95 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con EtOAc al 5% en hexano para proporcionar el producto deseado (5.5 g, rendimiento 51%).

Trans-1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-ilamina:

- 10 Se disolvió Trans-1-bencil-3-(3-fluorofenil)-4-nitropirrolidina (5.50 g; 18.31 mmol) en MeOH (300 mL). Se añadió NH₃ (30 ml, 2.0 M en MeOH) y la solución se pasó a través del cubo de H (flujo de 1.5 min/min, H₂ total, a 50°C). La solución de reacción se concentró para proporcionar el intermedio deseado (4.6 g, rendimiento 92%). LC-MS (M+H = 271, observado = 271).

Éster propílico del ácido [trans-1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico:

- 15 Se añadió 1-([2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil)oxi]pirrolidin-2,5-diona (4.5 g; 17.37 mmol) a una solución de trans-1-bencil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-amina (4.5 g; 16.87 mmol) y DIEA (4.5 ml; 25.30 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con un gradiente de 30 a 60% de EtOAc en hexano para proporcionar el intermedio deseado (6.0 g, rendimiento 99%). LC-MS (M+H = 415, observado = 415).

Éster propílico del ácido [trans-4-(3-fluor-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico:

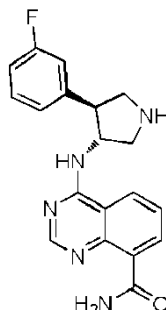
- 20 Se añadió AcOH (2 mL) a una solución de 2-(trimetilsilil)etil[trans-bencil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato (2.50 g; 6.03 mmol) en EtOH (150 ml). Luego se añadió Pd/C (1.25 g, Pd húmedo al 10%) y la mezcla de reacción se puso en un agitador a par (60 Psi) y se hizo reaccionar durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (1.96 g, rendimiento cuantitativo). LC-MS (M+H = 325, observado = 325).

Éster tert-butílico del ácido Trans-3-(3-Fluoro-fenil)-4-propoxicarbonilamino-pirrolidin-1-carboxílico:

- 25 Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (1.27 g; 5.82 mmol) a una solución de 2-(trimetilsilil)etilo[trans-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato (1.80 g; 5.55 mmol) y DIEA (2.2 ml; 12.26 mmol) en DCM (100 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con un gradiente de 20 a 60% de EtOAc en hexanos para proporcionar el intermedio deseado (2.0 g, rendimiento 85%). LC-MS (M+H = 425, observado = 425).

- 30 1-bencil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-amina:

- 35 Trans-3-(3-fluorofenil)-4-([2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (2.4 g; 5.76 mmol) y fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (20.00 ml; 1.00 M; 20.00 mmol) se disolvieron en MeOH y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con un gradiente de MeOH del 5 al 10% en DCM para proporcionar 1 (1.61 g, rendimiento 79%) LC-MS (M+H = 281, observado = 281). ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 1.39(s, 9H), 1.55 (s, 1H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.24-3.26(m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 1H).



4-((4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica (2). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.003

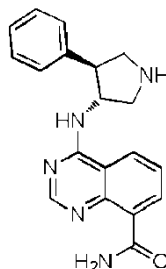
4-((1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxilato de metilo:

- 40 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo (80.00 mg; 0.36 mmol), DIEA (0.13 ml; 0.72 mmol) y 3-amino-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico (109 mg; 0.37 mmol) se disolvieron en CH₃CN y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en NH₃

metanólico (1.50 ml; 7.00 M; 10.50 mmol) y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el intermedio deseado. LC-MS (M+H = 452, observado = 452).

4-((4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida.

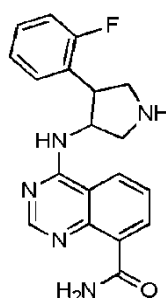
- 5 Se añadió HCl en dioxano (1.5 ml; 4.00 M; 6.00 mmol) a una solución de 3-[[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino]-4-(3-fluorofenilo)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo. (162 mg; 0.36 mmol) en MeOH (1.5 ml), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH y éter y se secó a vacío para proporcionar 2 (67 mg, 44% de rendimiento) como una sal de HCl. LC-MS (M+H = 352, observado = 352). ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2.86-2.88 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 4.09-4.11 (d, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.32 (q 1H), 7.62 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.52-8.65 (m, 4H), 10.33 (d, 1H).



10

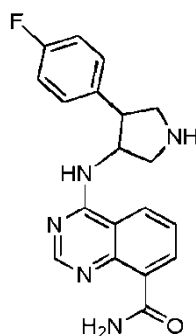
4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica (3). IC_{50p70S6K} [uM]: 0.0049

- 15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 334, observado = 334). ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 3.42-3.45 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 2H), 4.04-4.08 (m, 1H), 5.23 (t, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.48-7.05 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.80 (s, 2H).



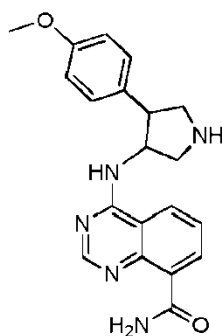
4-((4-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (4). IC_{50p70S6K} [uM]: 0.0035

- 20 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 352, observado = 352).



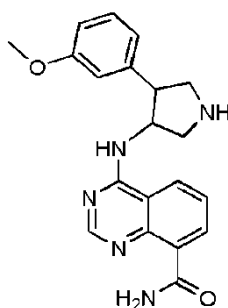
4-((4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (5). IC_{50p70S6K} [uM]: 0.0026

- 25 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 352, observado = 352).



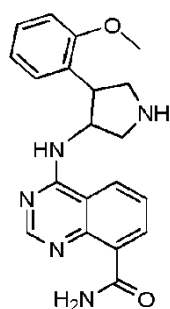
4-((4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (6). $IC_{50p70S6K}$ [uM]: 0.002

- 5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(4-metoxifenil)-pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 364, observado = 364).



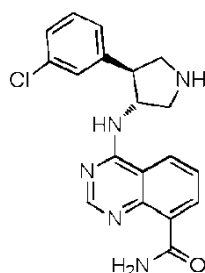
4-((4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (7). $IC_{50p70S6K}$ [uM]: 0.0026

- 10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(3-metoxifenil)-pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 364, observado = 364).



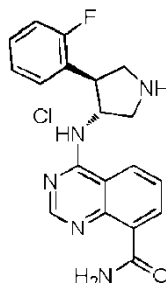
4-((4-(2-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (8). $IC_{50p70S6K}$ [uM]: 0.018

- 15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 364, observado = 364).



4-((4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (9). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0013

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando trans, 3-amino-4-(3-clorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 368, observado = 368/370).

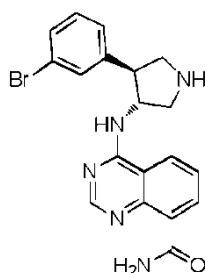


5

4-((4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (10). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.007

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando trans, 3-amino-4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 386, observado = 386/388).

10



4-((4-(3-bromofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (11).

1-bencil-3-(3-bromofenil)-4-nitropirrolidina racémica.

Se añadió N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina (5.05 g; 20.00 mmol) a una solución de 1-bromo-3-[(E)-2-nitrovinil]benceno (3.80 g; 16.66 mmol) en DCM (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió TFA (0.14 ml; 1.83 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Biotage (100 g de columna) eluyendo con EtOAc al 5% en hexano para proporcionar el intermedio deseado. LC-MS (M+H = 362, observado = 360/362).

15

20 3-(3-bromofenil)-4-nitropirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

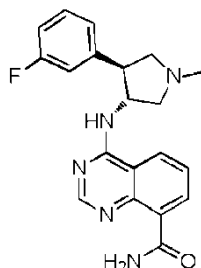
Se añadió Cs₂CO₃ (0.47 g; 1.45 mmol) y clorurocarbonato de 1-cloroetilo (2.00 ml; 18.33 mmol) a una solución de (3R,4S)-1-bencil-3-(3-bromofenil)-4-nitropirrolidina (2.62 g; 7.25 mmol) en DCE (100 ml) y se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se redisolvió en MeOH (100 ml). La solución de reacción se agitó a 60°C durante 2 h, y se concentró para proporcionar un aceite amarillo.

25 El compuesto intermedio anterior, DIEA (3.91 ml; 21.76 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (1.90 g; 8.70 mmol) se disolvieron en DCM (100 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con un gradiente de 10 a 20% de EtOAc en hexanos para proporcionar el intermedio deseado (1.11 g, rendimiento 41%). LC-MS (M+H = 272, observado = 270/272).

30 3-amino-4-(3-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió 3-(3-bromofenil)-4-nitropirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.10 g; 2.96 mmol), indio (3.40 g; 29.63 mmol) y cloruro de amonio (1.59 g; 29.63 mmol) en H₂O (70 ml) y EtOH (70 ml) y se mantuvo a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. LC-MS (M+H = 342, observado = 340/342).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando el intermediario anterior, 3-amino-4-(3-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 413, observado = 413).



- 5 4-((4-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (12). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.023

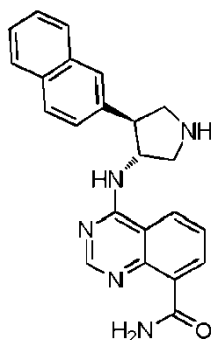
2-(trimetilsilil)etil(4-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)carbamato.

2-(trimetilsilil)etil[4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato (300.00 mg; 0.92 mmol), ácido fórmico (0.10 ml; 2.31 mmol) y formaldehído (0.09 ml; 1.11 mmol) se disolvieron en EtOH y se agitaron durante 3 horas a 80°C. La solución de reacción se concentró para proporcionar el intermedio deseado. LC-MS (M+H = 339, observado = 339).

- 10 4-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina

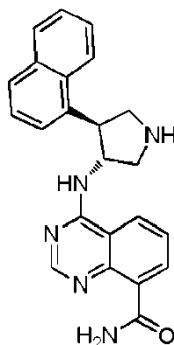
2-(trimetilsilil)etil[4-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il]carbamato (300.00 mg; 0.89 mmol) y fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-amonio (5.00 ml; 1.00 M; 5.00 mmol; 5.64 eq.) se disolvieron en MeOH y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el intermedio deseado (150 mg, 55% de rendimiento). LC-MS (M+H = 195, observado = 195).

- 15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando el intermedio anterior, trans, 4-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina, y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 366, observado = 366).



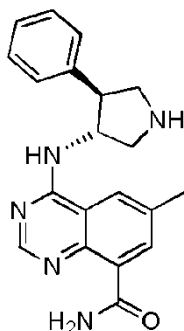
4-((4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (13).

- 20 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando trans, racémico, 3-amino-4-(naftalen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 384, observado = 384).



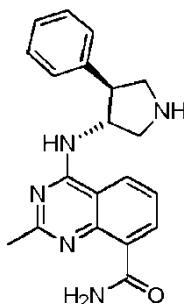
4-((4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (14).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando trans, 3-amino-4-(naftalen-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 384, observado = 384).



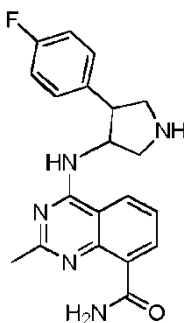
- 5 6-metil-4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (15). IC₅₀p70S6K [nM]: 349

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando trans, 3-amino-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico y 4-cloro-6-metilquinazolin-8-carboxamida. LC-MS (M+H = 348, observado = 348).



- 10 2-metil-4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (16). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.006

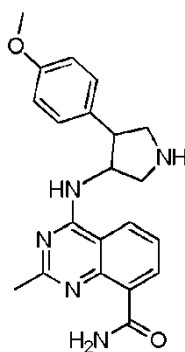
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando trans, 3-amino-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxamida. LC-MS (M+H = 348, observado = 348).



- 15 4-((4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (17). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0024

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxamida.

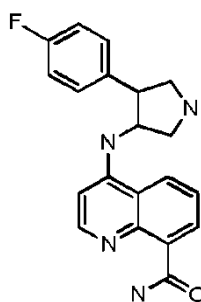
LC-MS (M+H = 366, observado = 366).



4-((4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (18). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0018

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxamida.

5 LC-MS (M+H = 378, observado = 378).



4-((4-(4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (19). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.5

Éster tert-butílico del ácido 3-(8-ciano-quinolin-4-ilamino)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico

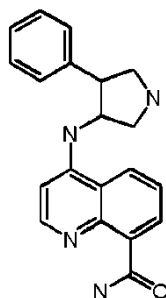
10 4-cloroquinolin-8-carbonitrilo (200 mg; 1.06 mmol), 3-amino-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (386 mg; 1.38 mmol) y K₂CO₃ (732 mg; 5.30 mmol) se disolvieron en DMF (7 mL) y se agitaron a 80-100°C durante 7 días. El material de reacción se purificó directamente a través de HPLC para proporcionar el intermedio deseado (50 mg). LC-MS (M+H = 433, observado = 433). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): 3.3890 (m, 2H), 3.8405 (m, 2H), 4.1107 (m, 1H), 4.9560 (m, 1H), 6.7967 (m, 1H), 7.1788 (t, 2H), 7.5442 (m, 2H), 7.8425 (m, 1H), 8.2160 (s, 1H), 8.5086 (m, 2H), 8.7933 (m, 1H), 9.1442 (d, 1H), 9.8576 (m, 1H), 9.9730 (m, 1H), 10.0985 (m, 1H).

15 3-((8-cianoquinolin-4-il)amino)-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El 3-[[8-cianoquinolin-4-il)amino]-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (20 mg; 0.05 mmol) y K₂CO₃ (51 mg; 0.37 mmol) fueron disueltos en DMSO (5 mL). Se añadió gota a gota H₂O₂ (179 mg; 1.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. El producto en crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el intermedio deseado (35 mg). LC-MS(M+H = 451, observado = 451).

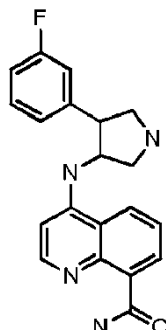
20 4-((4-(4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida Se disolvió 3-[[8-(aminocarbonil)quinolin-4-il]amino]-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (25 mg; 0.02 mmol) en HCl en dioxano (0.06 ml; 4.00 M; 0.22 mmol) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y luego se secó al vacío para proporcionar 14 (21 mg). LC-MS (M+H = 351, observado = 351). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): 3.3890 (m, 2H), 3.8405 (m, 2H), 4.1107 (m, 1H), 4.9560 (m, 1H), 6.7967 (m, 1H), 7.1788 (t, 2H), 7.5442 (m, 2H), 7.8425 (m, 1H), 8.2160 (s, 1H), 8.5086 (m, 2H), 8.7933 (m, 1H), 9.1442 (d, 1H), 9.8576 (m, 1H), 9.9730 (m, 1H), 10.0985 (m, 1H).

25 (s, 1H), 8.5086 (m, 2H), 8.7933 (m, 1H), 9.1442 (d, 1H), 9.8576 (m, 1H), 9.9730 (m, 1H), 10.0985 (m, 1H).



4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (20).

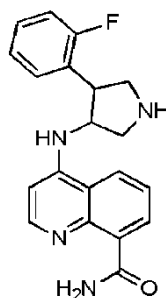
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 usando 3-amino-4-fenil pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinolin-8-carbonitrilo de metilo. LC-MS (M+H = 333, observado = 333).



5

4-((4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (21). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.013

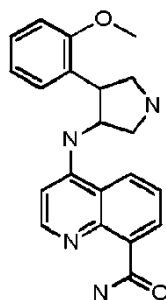
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 utilizando 3-amino-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinolin-8-carbonitrilo. LC-MS (M+H = 351, observado = 351).



10

4-((4-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (22). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0094

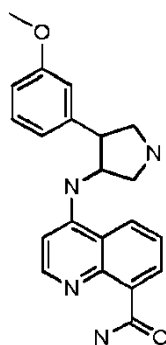
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 utilizando 3-amino-4-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinolin-8-carbonitrilo. LC-MS (M+H = 351, observado = 351).



15

4-((4-(2-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (23). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.046

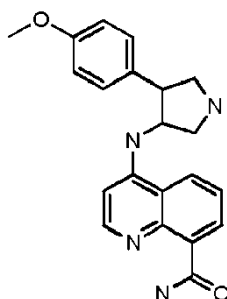
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 utilizando 3-amino-4-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinolin-8-carbonitril metilo. LC-MS (M+H = 363, observado = 363).



4-((4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (24).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 utilizando 3-amino-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinolin-8-carbonitrilo. LC-MS (M+H = 363, observado = 363).

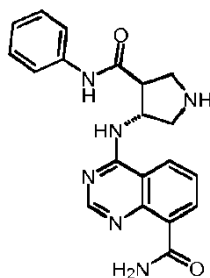
5



4-((4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida (25).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 usando 3-amino-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinolin-8-carbonitrilo. LC-MS (M+H = 363, observado = 363).

10

Amida del ácido trans-4-(4-fenilcarbamoil-pirrolidin-3-ilamino)-quinazolin-8-carboxílico (26). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.022F

Éster 1-tert-butílico éster 3-etílico del ácido (trans)-4-benciloxicarbonilamino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

15 Se disolvieron clorhidrato de 1-tert-butil-3-etil (trans)-4-aminopirrolidin-1,3-dicarboxilato (500 mg; 1.70 mmol) y DIEA (886 µl; 5.09 mmol) en DMF (17 ml). La solución se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (358; 2,54 mmol) mediante una jeringa, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron, se concentraron en SiO₂ y se purificaron mediante Biotage (10 g de columna) usando MeOH al 1% en DCM para proporcionar el intermedio deseado (600 mg, 43% de rendimiento. LC-MS: (M-Boc) + H = 293, observado = 293).

20 Éster 1-tert-butílico del ácido (trans)-4-benciloxicarbonilamino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

25 El ácido (trans)-4-benciloxicarbonilamino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico 1-tert-butil éster 3-etil éster (284 mg; 0.72 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y luego se trató con LiOH (0.72 ml; 3.00 M; 2.17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con H₂O y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con KHSO₄ sólido y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio deseado (rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. ¹H RMN (in DMSO): 1.39 (s, 9H), 2.93 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.70 (m, 1H), 12.5 (s, 1H). LC-MS: (M - Boc) + H = 265, observado. = 265.

Éster tert-butílico del ácido (trans)-3-benciloxycarbonilamino-4-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carboxílico

Se disolvió éster 1-tert-butílico del ácido (trans)-4-benciloxycarbonilamino-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (270 mg; 0.74 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (105 mg, 0.78 mmol) en DMF (5 mL) y se agitó durante 5 minutos hasta que los sólidos se disuelvan por completo.

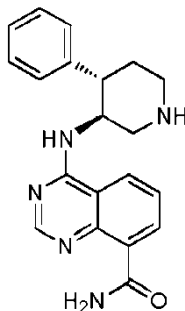
- 5 Se añadieron anilina (81 µl; 0.89 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (193 mg, 1.01 mmol) y la solución amarilla se agitó durante 90 min. a 50°C. La reacción se detuvo con H₂O (40 mL) y MeOH (5 mL). El precipitado resultante se filtró para proporcionar el intermedio deseado (293 mg, 90% de rendimiento). LC-MS: (M-Boc) + H = 340, observado = 340.

10 ¹HRMN (en DMSO): 1.39 (s, 9H), 3.10 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 5.01-5.04 (m, 2H), 7.04-7.07 (t, 1H), 7.22-7.32 (m, 7H), 7.56-7.58 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 10.03 (s, 1H).

Éster metílico del ácido 4-((trans)-1-tert-butoxicarbonil-4-fenilcarbamoil-pirrolidin-3-ilamino)-quinazolin-8-carboxílico

- 15 El éster tert-butílico del ácido (trans)-3-benciloxycarbonilamino-4-fenilcarbamoil-pirrolidin-1-carboxílico (286 mg; 0.65 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml). Se añadió Pd-C al 10% (143 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ (balón) durante la noche. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El material crudo de arriba, 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo (138 mg; 0.65 mmol) y DIEA (325; 1.87 mmol) se disolvieron en THF (5 ml) y se agitó a 60°C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el intermedio deseado (300 mg, 80% de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido blanco. LC-MS: M+H = 492, observado = 492. ¹HRMN (in DMSO): 1.43 (s, 9H), 3.43-3.51 (m, 3H), 3.87-3.91 (m, 2H), 5.17 (d, 1H), 7.03-7.06 (t, 1H), 7.28-7.30 (t, 2H), 7.53-7.55 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.55-8.57 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.00-9.90 (s, 2H), 10.1 (s, 1H).

- 25 Amida del ácido 4-((trans)-4-fenilcarbamoil-pirrolidin-3-ilamino)-quinazolin-8-carboxílicoEl éster metílico del ácido 4-((trans)-1-tert-butoxicarbonil-4-fenilcarbamoil-pirrolidin-3-ilamino)-quinazolin-8-carboxílico (290 mg; 0.48 mmol) se disolvió en iPrOH (2 ml), DMSO (4 ml) e hidróxido de amonio (4 ml) y se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se concentró parcialmente, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH 1N y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa. El material purificado anterior (153 mg; 0.26 mmol) se disolvió en dioxano (3 mL) y HCl 4.0M en dioxano (3 mL) y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con MeOH (2x) para proporcionar 26 (114 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: M+H = 377, observado = 377. ¹HRMN (in DMSO): 3.39-3.87 (m, 5H), 5.21 (t, 1H), 7.05-7.08 (t, 1H), 7.29-7.32 (t, 2H), 7.58-7.63 (d, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.6 (s, 1H).

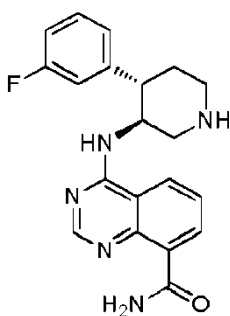


4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica, (27). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0063

3-((8-carbamoilquinazolin-4-il)amino)-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo

- 35 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo (750 mg; 3.37 mmol), DIEA (1.21 ml; 6.74 mmol) y 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato trans racémico (959.00 mg; 3.47 mmol) se disolvieron en CH₃CN (5 mL) y se agitó a 45°C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró.

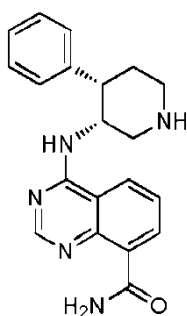
- 40 El residuo crudo de arriba se disolvió en amoníaco metanólico (4.8 ml; 7.00 M; 33.69 mmol) y se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió nuevamente en HCl en MeOH (5.00 ml; 4.00 M; 20.00 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con MeOH y éter para proporcionar 27 (1000 mg, 81% de rendimiento). LC-MS (M+H = 421, observado = 348). ¹HRMN (DMSC-d₆) δ 1.69-1.70 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 2.50-2.51 (m, 1H), 3.00-3.03 (m, 2H), 3.18 (d, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.29 9t, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.47-8.49 9d, 2H).



4-((4-(3-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica (28). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0018

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(3-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 366, observado = 366).

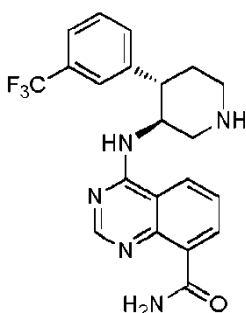
5



4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida cis racémica (29).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo cis racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 348, observado = 348). ¹HRMN (DMSC-d6) δ 1.98-2.20 (d, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 4H), 5.34 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.76 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.52-8.55 (m, 3H), 8.72 (d, 1H), 9.16 (d, 1H).

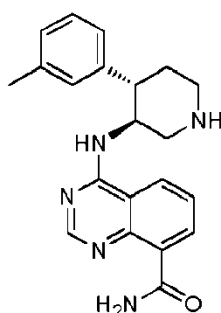
10



4-((4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (30). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0021

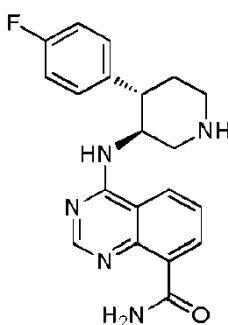
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando tert-butil-3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de metilo trans, racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 416, observado = 416).

15



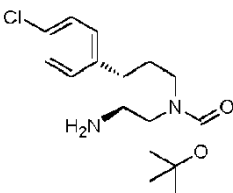
4-((4-(m-tolil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (31). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0031

5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando trans racémico de tert-butilo 3-amino-4-(m-tolil)piperidin-1-carboxilato y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 362, observado = 362).



4-((4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (32). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0032

10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(4-fluorofenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans, racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 366, observado = 366).



3-amino-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans, racémico (33).

1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo.

15 Se añadió K₂CO₃ (50 g; 361.78 mmol) a una solución de 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo bromhidrato (50 g; 211.77 mmol) en H₂O (50 ml) y DCM (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio deseado (34 g, rendimiento cuantitativo).

4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo.

20 Se añadió bromo(4-clorofenil)magnesio (47 ml; 1.00 M; 47.27 mmol) a una solución de 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo (5.24 g; 33.76 mmol) en éter (150 ml) a -10°C durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y luego se detuvo con una solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con un gradiente de 20 a 60% de EtOAc en hexano con 4% de TEA para proporcionar el intermedio deseado como una mezcla de isómeros cis y trans (2.8 g).

25 4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo trans, racémico

Se añadió metóxido de sodio (4.3 g; 19.83 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo (5.3 g; 19.83 mmol) en MeOH (100 ml) y se agitó a 60°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre MgSO₄,

se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio trans deseado (4.9 g, 92% de rendimiento). ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 1.91 (m, 1H), 2.20-2.22 (m, 1H), 2.78 (s, 3H) 2.99-3.01 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 2H), 3.31-3.52 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.43 (d, 2H).

4-(4-clorofenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo trans racémico

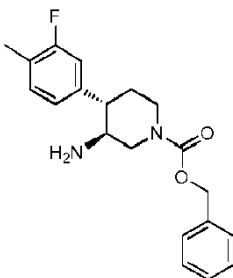
- 5 Se añadió Cs₂CO₃ (1.19 g; 3.65 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo trans racémico (4.89 g; 18.26 mmol) en DCE (100 ml). Se añadió gota a gota clorurocarbonato de 1-cloroetilo (299 ml; 27.39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. La reacción se concentró, el residuo se redisolvió en MeOH (100 ml) y se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se redisolvió en DCM (100 ml). Se añadieron DIEA (984 ml; 54.79 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (4.78 g; 21.92 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con un gradiente de 10 a 25% de EtOAc en hexano para proporcionar el intermedio deseado (4.8 g, 74% de rendimiento). LC-MS (M+H = 354, observado = 354).

ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-carboxílico trans, racémico

- 15 4-(4-clorofenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-metilo (4.80 g; 13.57 mmol) y LiOH (0.97 g; 40.70 mmol) se disolvieron en THF (20 ml) y H₂O (20 ml) y se agitó durante la noche a 40°C. Se añadió ácido acético para ajustar el pH a 5. El producto se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio deseado (3.66 g, 79% de rendimiento). MS [240, fragmentación, M+1 menos C(O)-O-t-Bu].

3-amino-4-(4-clorofenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans, racémico.

- 20 Ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)piperidin-3-carboxílico (1.4 g; 4.12 mmol), azidofosfato de difenilo (1.10 ml; 4.94 mmol) y TEA (1.74 ml; 12.36 mmol) se disolvieron en DCE (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en tolueno (10 ml) y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió H₂O (445 mg; 24.72 mmol) y la reacción se recalentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el material crudo se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente de 20 a 60% de EtOAc en hexano para proporcionar 33 (577 mg). LC-MS (M+H = 311, observado = 255 y pequeño 311).



3-amino-4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo trans racémico (34).

4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo

- 30 Se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenceno (3.70 g; 20 mmol) en éter (25 mL) a una suspensión de Mg (0.49 g; 20.75 mmol) en éter (20 ml) durante 20 min para mantener un reflujo suave, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota una solución de 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de metilo (1.90 g; 10 mmol) en éter (20 ml), durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl acuoso (35 ml) y se diluyó con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se aisló, se lavó con NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente de 30 a 50% de EtOAc en hexano con 4% de TEA para proporcionar el producto deseado (2.0 g, 62% de rendimiento) como una mezcla de isómeros cis y trans. LC-MS (M+H = 311, observado = 266).

4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo Trans, racémico

- 40 Se añadió NaOMe (1.6 g; 7.54 mmol) a una solución de 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo (2.0 g; 7.54 mmol) en MeOH (30 ml) y se agitó durante 4 horas 60°C. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el intermedio deseado (1.64 g, rendimiento del 82%).

4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo 3-metilo trans racémico

- 45 Se añadió Cs₂CO₃ (0.40 g; 1.23 mmol) a una solución de trans, 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo racémico (1.64 g, 6.17 mmol) en DCE (100 ml). Se añadió gota a gota clorurocarbonato de 1-cloroetilo (0.71

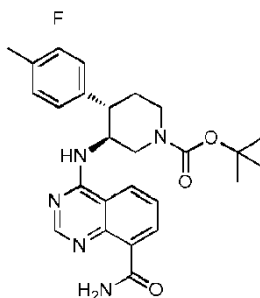
5 ml; 6.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH (100 ml) y se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM (100 ml), DIEA (2.22 ml; 12.34 mmol) y 1-[(benciloxi) carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona (1.61 g; 6.48 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con 20% de EtOAc en hexano para proporcionar el intermedio deseado (1.2 g, 50% de rendimiento, dos etapas). LC-MS (M+H = 386, observado = 386).

ácido 1-((benciloxi)carbonil)-4-(3-fluoro-4-metilfenil) piperidin-3-carboxílico trans, racémico

10 Se disolvió 4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo 3-metilo (1.20 g; 3.11 mmol) y LiOH (0.22 g; 9.34 mmol) en H₂O (5 ml) y THF (5 ml), y se agitó durante la noche a 40°C. Se añadió ácido acético para ajustar el pH a 5. El producto se extrajo con DCM (50 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante Biotage eluyendo con 20 a 50% de EtOAc en hexano para proporcionar el intermedio deseado (0.8 g, 70% de rendimiento). LC-MS (M+H = 372, observado = 372).

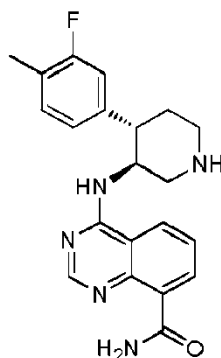
3-amino-4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo trans, racémico

15 El ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-3-carboxílico (457.00 mg; 1.23 mmol) y TEA (0.52 ml; 3.69 mmol) se disolvieron en DCE (5 ml). Se añadió azidofosfato de difenilo (0.33 ml; 1.48 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con tolueno, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en tolueno (5 ml) y se agitó a 110°C durante 4 h. Se añadió 2-metilpropan-2-ol (0.33 ml; 3.69 mmol) y la solución se agitó durante la noche.
20 La mezcla de reacción se concentró, el residuo se redisolvió en MeOH (3 ml), se añadió HCl en dioxano (3.00 ml; 4.00 M; 12.00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con éter y se filtró para proporcionar 34 (240 mg, 47% de rendimiento). LC-MS (M+H = 415, observado = 343). ¹HRMN (DMSC-d₆) δ 1.68-1.73 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.84-2.88 (m, 3H), 3.35-3.39 (m, 1H) < 3.56 (3.63 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 5H), 7.98 (s, 2H).



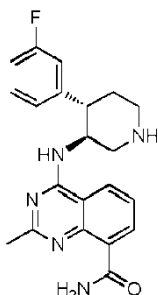
25 3-((8-carbamoylquinazolin-4-yl)amino)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo trans, racémico (35). IC₅₀p70S6K [nM]: 1000

30 Se disolvieron 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo (120 mg; 0.54 mmol), DIEA (0.39 ml; 2.16 mmol) y 3-amino-4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo trans racémico dihidrocloruro (230 mg; 0.56 mmol) en CH₃CN, y se agitó a 40°C 72 h. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en amoníaco metanólico (0.77 ml; 7.00 M; 5.39 mmol) y se agitó durante la noche a 45°C. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 35 (150 mg, 54% de rendimiento). LC-MS (M+H = 514, observado = 514).



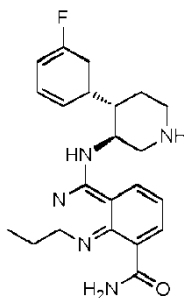
35 4-((4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica (36).

- 5 Se disolvió 3-[[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino]-4-(3-fluoro-4-metilfenil) piperidin-1-carboxilato de bencilo (23 mg; 0.04 mmol) en EtOH (1.5 ml). Se añadieron amoniato de ácido fórmico (28 mg; 0.45 mmol) y Pd(OH)₂ (30 mg; 0.02 mmol; 50% húmedo), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 minutos. El producto crudo se purificó directamente a través de HPLC preparativa para proporcionar 36. LC-MS (M+H = 380, observado = 380). ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2.09 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.52-3.59 (d, 1H), 3.72-2.77 (d, 1H), 4.86-4.90 (m, 2H), 5.20-5.25 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 8.26-8.29 (d, 1H), 8.54-8.56 (d, 1H), 8.65 (s, 1H).



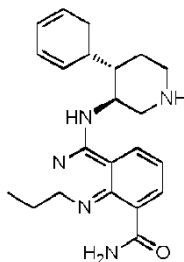
4-((4-(3-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (37). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.5

- 10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando trans, 3-amino-4-(3-fluorofenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico y 4-cloro-2-metilquinazolina 8-carboxamida. LC-MS (M+H = 380, observado = 380).



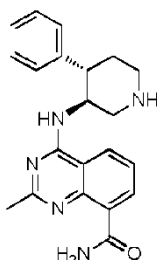
2-etil-4-((4-(3-fluorofenil) piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (38). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0017

- 15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(3-fluorofenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans, racémico y 4-cloro-2-etilquinazolina 8-carboxamida. LC-MS (M+H = 394, observado = 394).



2-etil-4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (39). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0048

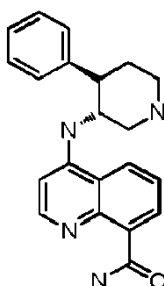
- 20 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-etilquinazolin-8-carboxamida. LC-MS (M+H = 376, observado = 376).



2-metil-4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (40). IC₅₀p70S6K [uM]: 0.0064

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxamida.

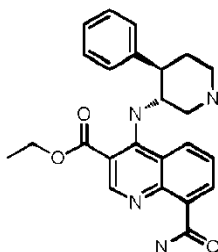
5 LC-MS (M+H = 362, observado = 362).



4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida trans, racémica (41).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 utilizando 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-8-cianoquinolin-3-carboxilato de etilo. LC-MS (M+H = 347, observado = 347).

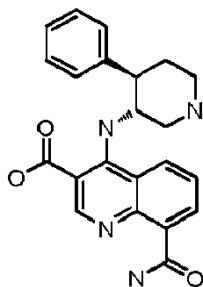
10



8-carbamoil-4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinolin-3-carboxilato de etilo trans, racémico (42).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 utilizando 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans, racémico y éster 4-cloro-8-cianoquinolin-3-etílico.

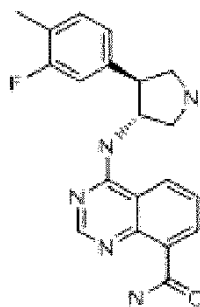
15 LC-MS (M+H = 419, observado = 419).



Ácido 8-carbamoil-4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinolin-3-carboxílico trans, racémico (43).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 19 utilizando trans, 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans, racémico y ácido 4-cloro-8-cianoquinolin-3-carboxílico. LC-MS (M+H = 391, observado = 391).

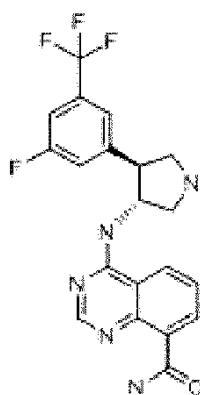
20



4-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (44).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 365$, observado = 365).

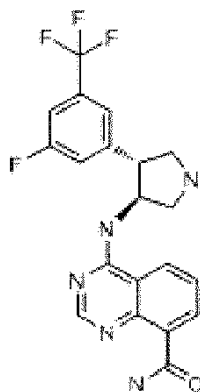
5



4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (45). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 1.9

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 419$, observado = 419).

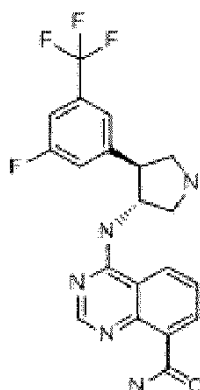
10



4-(((3S,4R)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (46). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 2.6

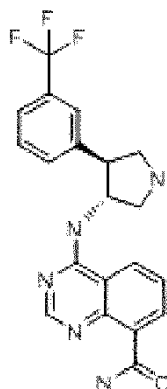
El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS ($M+1 = 419$, observado = 419).

15



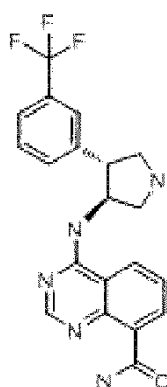
4-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (47). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 160

5 El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS ($M+1 = 419$, observado = 419).



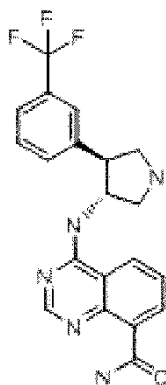
4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (48). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 1.7

10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 402$, observado = 402).



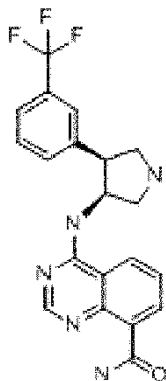
4-(((3S,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (49). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 60

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémico) LC-MS ($M+1 = 402$, observado = 402).



4-(((3R,4S)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (50). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 3

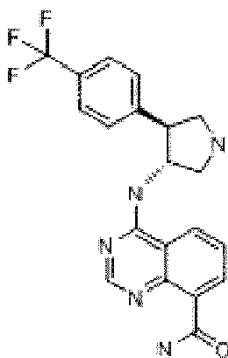
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémico). LC-MS ($M+1 = 402$, observado = 402).



5

4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida cis, racémica (51).

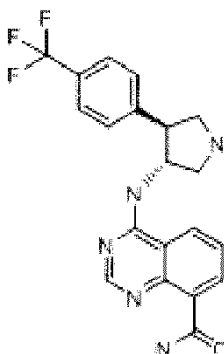
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (cis-racémica) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 402$, observado = 402).



10

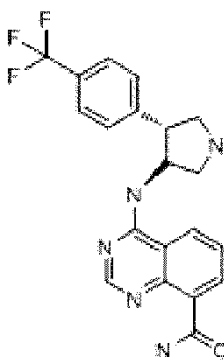
4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica. (52). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 6.5

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 402$, observado = 402).



4-(((3R,4S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (53). IC_{50p70S6K} [nM]: 66

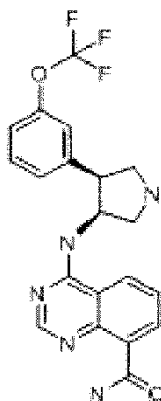
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 402, observado = 402).



5

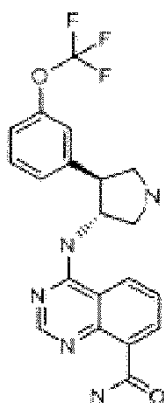
4-(((3R,4R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (54). IC_{50p70S6K} [nM]: 1.3

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 402, observado = 402).



10 4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida cis, racémica (55). IC_{50p70S6K} [nM]: 9.0

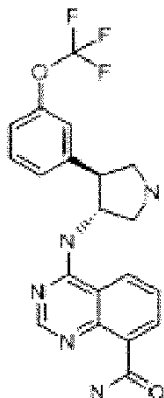
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (cis-trans) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 418, observado = 418).



4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (56).

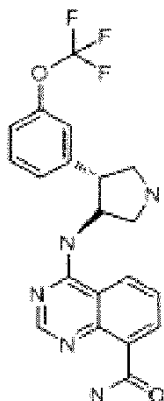
El IC₅₀p70S6K [nM]: 2.4

- 5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 418, observado = 418).



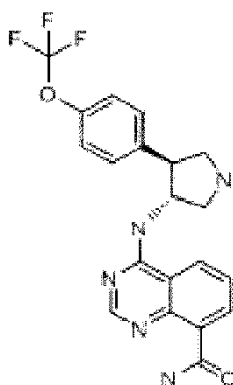
4-(((3R,4S)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (57). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.1

- 10 El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 418, observado = 418).



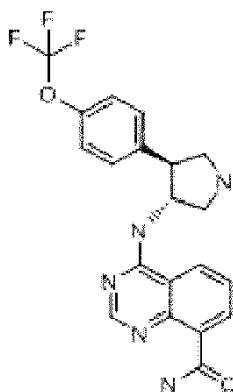
4-(((3R,4R)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (58). IC₅₀p70S6K [nM]: 0.98

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica) LC-MS (M+1 = 418, observado = 418).



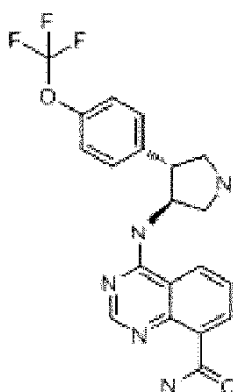
4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (59). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 1.7

5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 418$, observado = 418).



4-(((3R,4S)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (60). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 120

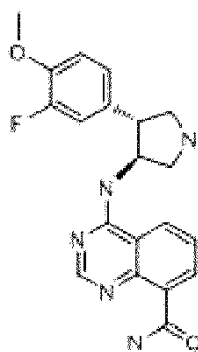
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS ($M+1 = 418$, observado = 418).



10

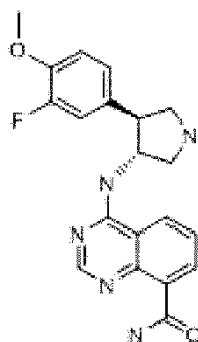
4-(((3S,4R)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (61). $IC_{50p70S6K}$ [nM]: 1.5

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS ($M+1 = 418$, observado = 418).



4-(((3S,4R)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (62). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.5

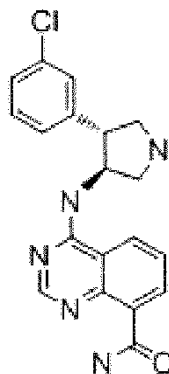
El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 382, observado = 382)



5

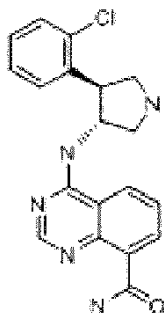
4-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (63). IC₅₀p70S6K [nM]: 810

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 382, observado = 382).



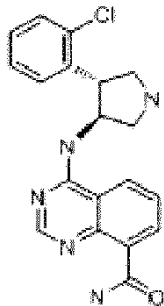
10 4-(((3R,4S)-4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (64).

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 367, observado = 367).



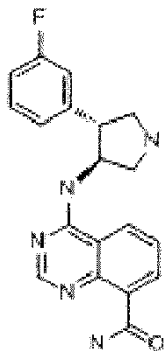
4-(((3R,4S)-4-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (65). IC₅₀p70S6K [nM]: 340

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 367, observado = 367)



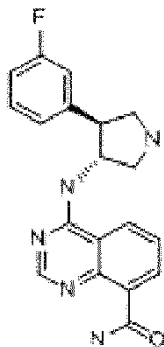
5 4-(((3S,4R)-4-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (66). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.4

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 367, observado = 367)



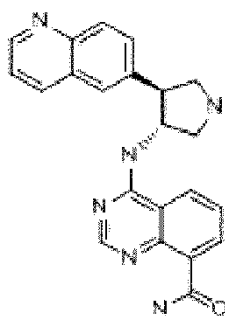
4-(((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (67). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.54

10 El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 352, observado = 352).



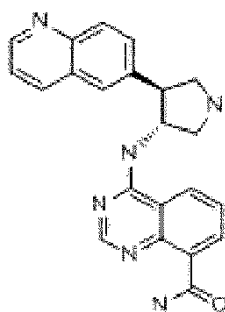
4-(((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (68). IC₅₀p70S6K [nM]: 48

15 El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 352, observado = 352).



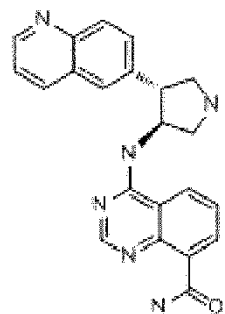
4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (69). IC₅₀p70S6K [nM]: 3.2

5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(quinolin-6-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans, racémica) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 385, observado = 385).



4-(((3R,4S)-4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (70). IC₅₀p70S6K [nM]: 3.3

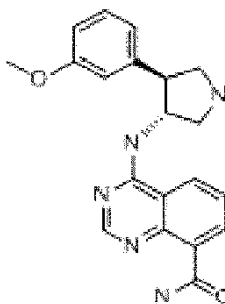
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (trans racémica). LC-MS (M+1 = 385, observado = 385).



10

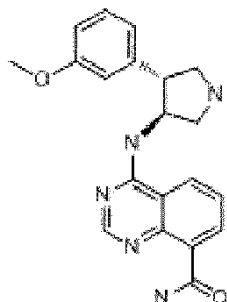
4-(((3S,4R)-4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (71). IC₅₀p70S6K [nM]: 62

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de 4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida. LC-MS (M+1 = 385, observado = 385).



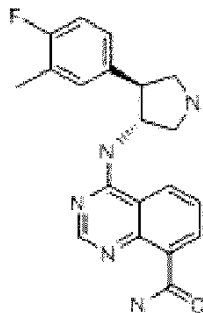
15 4-(((3R,4S)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (72). IC₅₀p70S6K [nM]: 360

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir del compuesto 4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS ($M+1 = 364$, observado = 364).



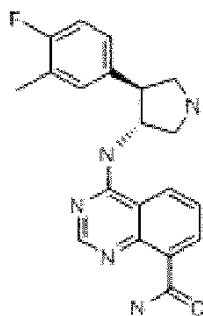
4-(((3S,4R)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (73). $IC_{50}p70S6K$ [nM]: 6.4

- 5 El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir del compuesto 4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS ($M+1 = 364$, observado = 364).



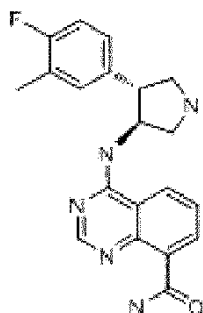
4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (74). $IC_{50}p70S6K$ [nM]: 8.8

- 10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 366$, observado = 366).



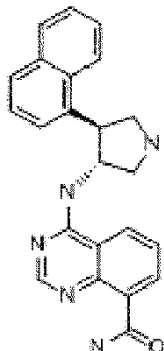
4-(((3R,4S)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (75). $IC_{50}p70S6K$ [nM]: 64

- 15 El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS ($M+1 = 366$, observado = 366).



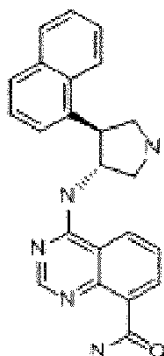
4-(((3S,4R)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (76). IC₅₀p70S6K [nM]: 3.4

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 366, observado = 366).



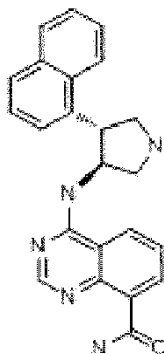
5 4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (77).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(naftalen-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans, racémica) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 384, observado = 384).



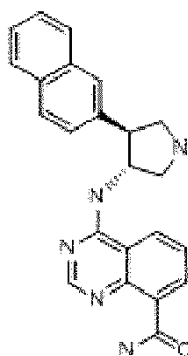
10 4-(((3R,4S)-4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (78).

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica . LC-MS (M+1 = 384, observado = 384).



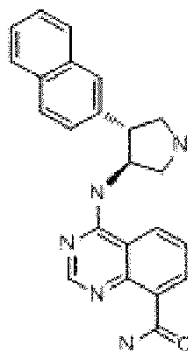
4-(((3S,4R)-4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (79). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.2

15 El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica . LC-MS (M+1 = 384, observado = 384).



4-(((3R,4S)-4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (80). IC_{50} p70S6K [nM]: 24

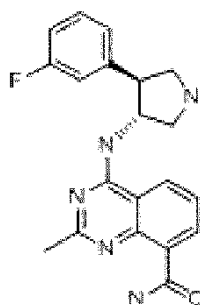
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica. LC-MS ($M+1 = 384$, observado = 384).



5

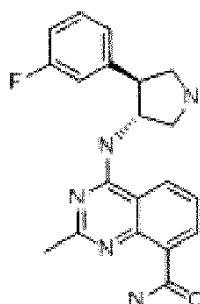
4-(((3S,4R)-4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (81).

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de su compuesto trans racémico 4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida. LC-MS ($M+1 = 384$, observado = 384).



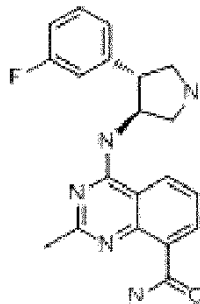
10 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (82).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS ($M+1 = 366$, observado = 366).



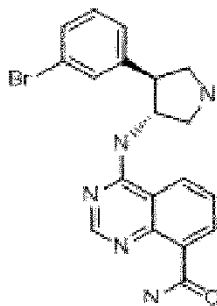
4-(((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (83). IC₅₀p70S6K [nM]: 160

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica . LC-MS (M+1 = 366, observado = 366).



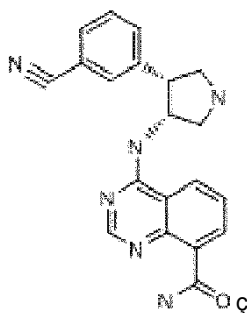
5 4-(((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida (84). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.7

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica . LC-MS (M+1 = 366, observado = 366).



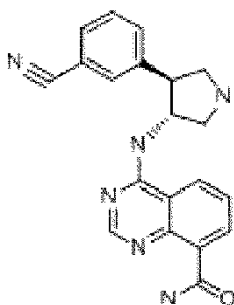
4-(3-bromofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (85). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.8

10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(3-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 411/413, observado = 411/413).



4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida cis, racémica (86). IC₅₀p70S6K [nM]: 14

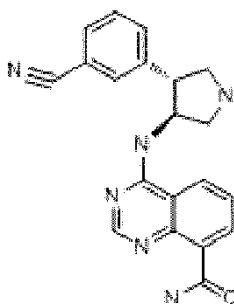
15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-cianofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (cis-racémica) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS M (M+1 = 359, observado = 359).



4-(((3R,4S)-4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (87). IC₅₀p70S6K [nM]: 81

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica.

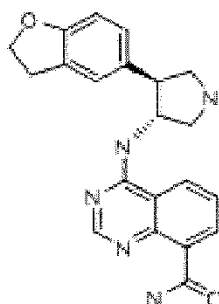
5 LC-MS (M+1 = 359, observado = 359).



4-(((3S,4R)-4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (88). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.4

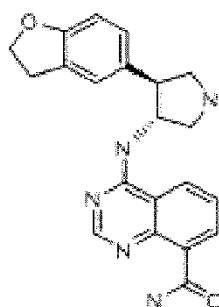
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica .

10 LC-MS (M+1 = 359, observado = 359).



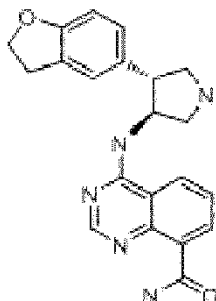
4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (89). IC₅₀p70S6K [nM]: 3.2

15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 376, observado = 376).



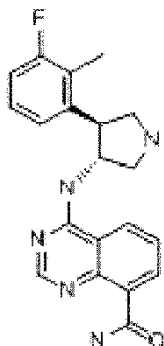
4-(((3R,4S)-4-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (90). IC₅₀p70S6K [nM]: 4

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de su compuesto 4-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 376, observado = 376).



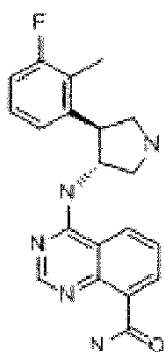
5 4-(((3S,4R)-4-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (91). IC₅₀p70S6K [nM]: 53

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de su compuesto 4-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 376, observado = 376).



4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (92). IC₅₀p70S6K [nM]: 2

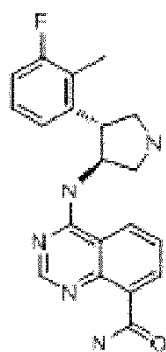
10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 366, observado = 366).



4-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (93). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.2

15 El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica.

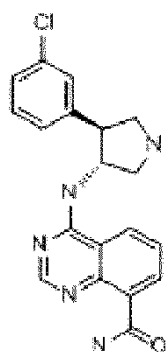
LC-MS (M+1 = 366, observado = 366).



4-(((3S,4R)-4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (94). IC₅₀p70S6K [nM]: 52

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica.

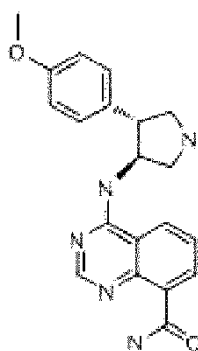
5 LC-MS (M+1 = 366, observado = 366).



4-(((3R,4S)-4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (95). IC₅₀p70S6K [nM]: 48

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica.

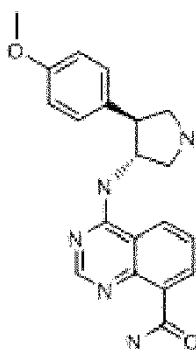
10 LC-MS (M+1 = 367, observado = 367).



4-(((3S,4R)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (96). IC₅₀p70S6K [nM]: 4.1

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica.

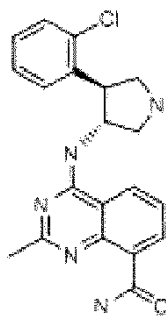
15 LC-MS (M+1 = 364, observado = 364).



4-(((3R,4S)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (97). IC₅₀p70S6K [nM]: 81

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica.

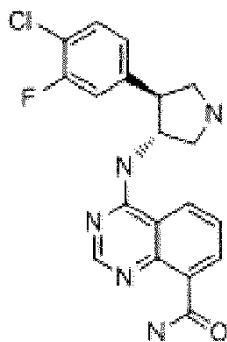
5 LC-MS (M+1 = 364, observado = 364).



2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (98). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.7

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 381, observado = 381).

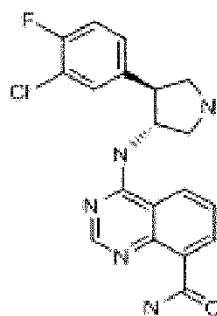
10



4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (99) IC₅₀p70S6K [nM]: .088

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 314, observado = 314).

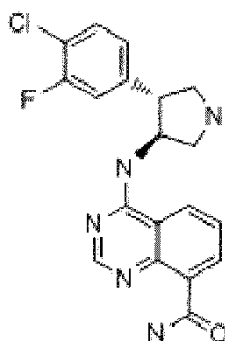
15



4-(3-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (100). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.4

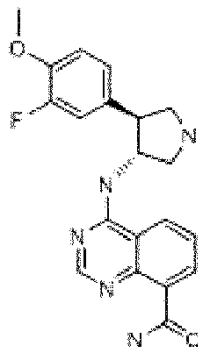
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 314, observado = 314).

5



4-(((3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (101). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.1

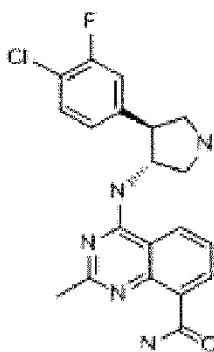
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 314, observado = 314).



10

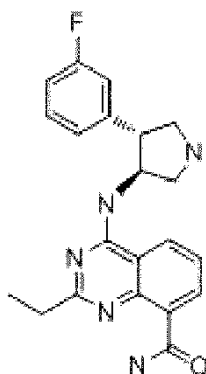
4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (102). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.9

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 311, observado = 311).



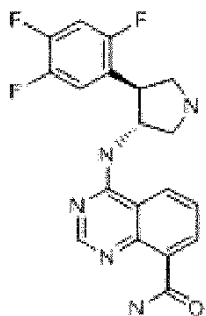
4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (103). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.8

- 5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 401, observado = 401).



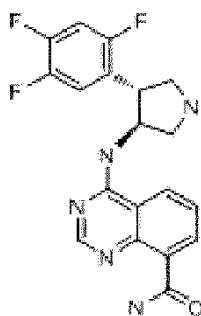
2-etil-4-(((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (104).

- 10 El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-etilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica . LC-MS (M+1 = 380, observado = 380).



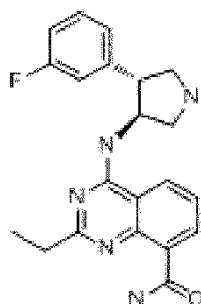
4-(((3R,4S)-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (105). IC₅₀p70S6K [nM]: 420

- 15 El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de su compuesto 4-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 388), observado = 388).



4-(((3S,4R)-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (106). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.8

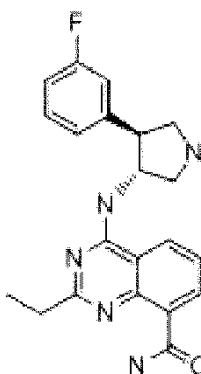
El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de su compuesto 4-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 388, observado = 388).



5

2-etil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (107). IC₅₀p70S6K [nM]: 5.5

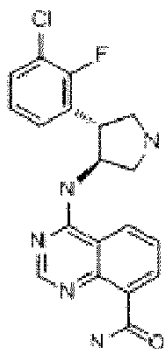
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloro-2-etilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 380, observado = 380).



10

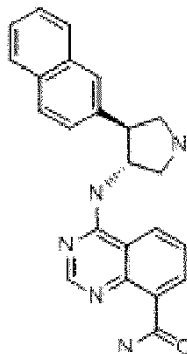
2-etil-4-(((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (108).

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral de 2-etil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 380, observado = 380).



4-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (109). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.1

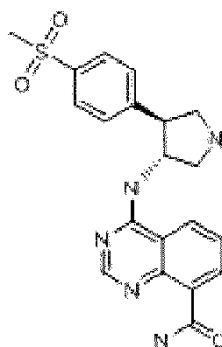
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 385, observado = 385).



5

4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (110). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.54

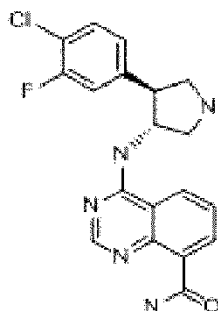
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(naftalen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 384, observado = 384).



10

4-(4-(metilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (111). IC₅₀p70S6K [nM]: 7.5

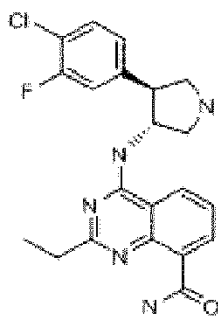
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(4-(metilsulfonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 412, observado = 412).



15

4-(((3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (112). IC₅₀p70S6K [nM]: 330

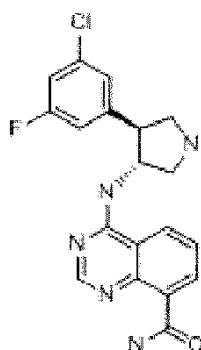
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir del compuesto 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+1 = 385, observado = 385).



4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-etilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (113).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 413, observado = 413).

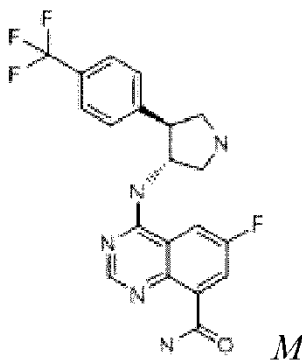
5



4-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (114). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.5

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 385, observado = 385).

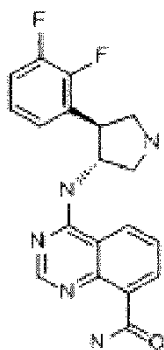
10



6-fluoro-4-(((3R,4S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il) amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (115).

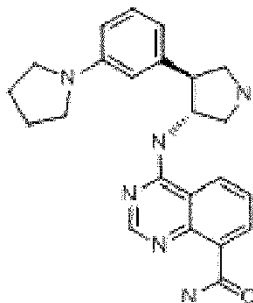
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloro-6-fluoroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 420, observado = 420).

15



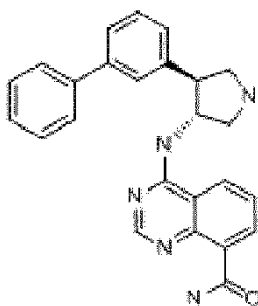
4-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (116). IC₅₀p70S6K [nM]: 4.1

5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 usando 3-amino-4-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 370, observado = 370).



10 4-(((3R,4S)-4-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (117). IC₅₀p70S6K [nM]: 5.9

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2 utilizando 3-amino-4-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+1 = 403, observado = 403).



15 4-([1,1'-bifenil]-3-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (118).

Una mezcla de reacción de 3-[8-(aminocarbonil)quinazolin-4-il]amino-4-(3-bromofenil)pirrolidin-1-carboxilato (trans racémica) (15.00 mg; 0.03 mmol; 1.00 eq.), ácido fenilborónico (10.71 mg; 0.09 mmol; 3.00 eq.), diacetato de paladio (2+) (3.94 mg; 0.02 mmol; 0.60 eq.), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (12.02 mg; 0.03 mmol; 1.00 eq.) y carbonato dipotásico (12.14 mg; 0.09 mmol; 3.00 eq.) en dioxano 1 ml y agua 0.1 ml en 5 ml de tubo de microondas, se colocó en microondas a 120°C durante 20 minutos.

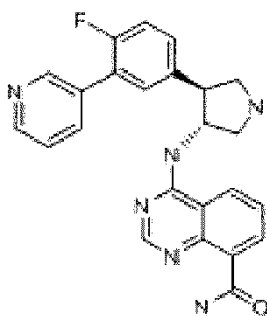
La LC-MS mostró que se completó la conversión.

20 Se filtró, el filtrado se eliminó del disolvente, y al residuo se le añadió 1 ml de metanol, luego 1 ml de cloruro de hidrógeno (1.00 ml; 4.00 M; 4.00 mmol; 136.64 eq.), se agitó durante 2 h.

La LC-MS mostró lo deseado.

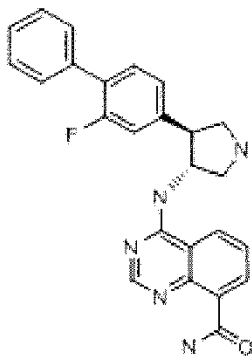
Se purificó por HPLC, se recolectó el producto deseado.

LC-MS (M+1 = 411, observado=411).



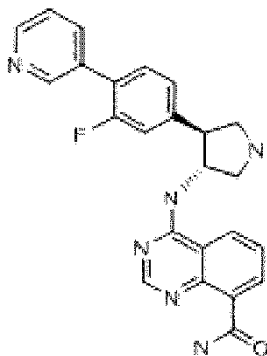
4-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (119). IC₅₀p70S6K [nM]: 15

- 5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 118 utilizando 3-((8-carbamoilquinazolin-4-il)amino)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) que se mezcla con ácido piridin-3-ilborónico, y luego se elimina el boc. LC-MS (M+1 = 429, observado = 429).



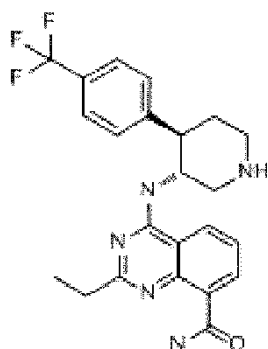
4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (120). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.4

- 10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 118 utilizando 3-((8-carbamoilquinazolin-4-il)amino)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) que se acopla con ácido fenilborónico y luego se elimina el boc. LC-MS (M+1 = 428, observado = 428).



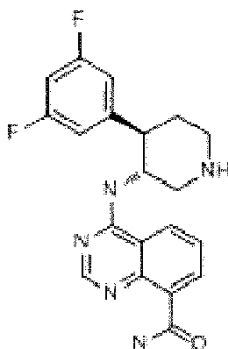
4-(3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (121). IC₅₀p70S6K [nM]: 6.0

- 15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 118 utilizando 3-((8-carbamoilquinazolin-4-il)amino)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (trans racémico) que se mezcla con ácido piridin-3-ilborónico, y luego se elimina el boc. LC-MS (M+1 = 429, observado = 429).



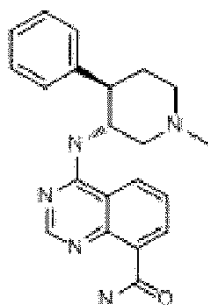
2-etil-4-((4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)aminoquinazolin-8-carboxamida trans, racémico (122).

5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-carboxilato trans racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 444, observado = 444).



4-(3,5-difluorofenil)piperidin-3-il)aminoquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (123). IC_{50p70S6K} [nM]: 2.3

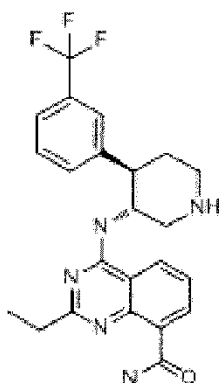
10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(3,5-difluorofenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 444, observado = 444).



1-metil-4-fenilpiperidin-3-il)aminoquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (124). IC_{50p70S6K} [nM]: 22

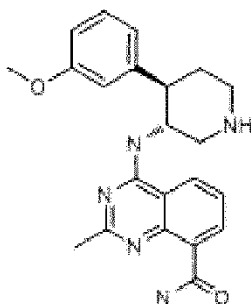
15 Una mezcla de reacción de trifluoroacetato de 4-fenilpiperidin-3-il] aminoquinazolin-8-carboxamida (trans racémica) (21.00 mg; 0.05 mmol; 1.00 eq.), ácido fórmico (0.01 ml; 0.11 mmol; 2.50 eq.) y formaldehído (0.00 ml; 0.05 mmol; 1.20 eq.) en etanol se agitó a 80°C durante 3 horas, la LC-MS mostró lo deseado puro.

Se liofilizó, se recolectó el producto deseado. LC-MS (M+H = 408, observado = 408).



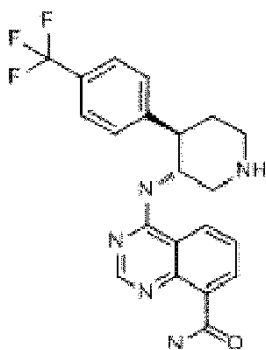
2-etil-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémico (125). IC₅₀p70S6K [nM]: 3.9

- 5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-etilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 444, observado = 444).



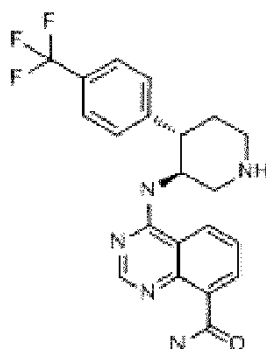
4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida Trans, racémica (126). IC₅₀p70S6K [nM]: 4.5

- 10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 392, observado = 392).



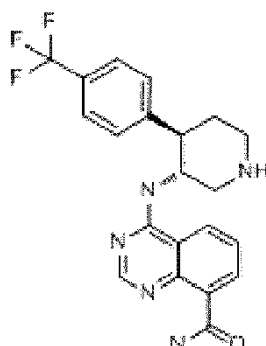
4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (127). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.0

- 15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 416, observado = 416).



4-(((3S,4S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (128). IC₅₀p70S6K [nM]: 230

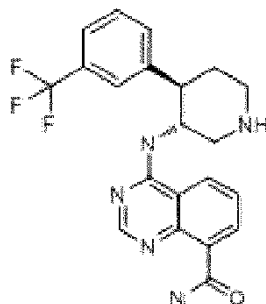
El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+H = 416, observado = 416).



5

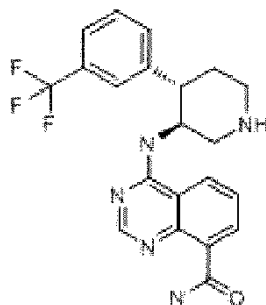
4-(((3R,4R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (129). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.2

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+H = 416, observado = 416).



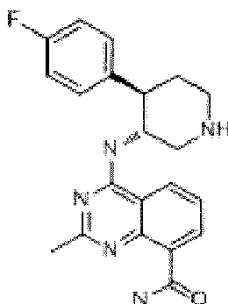
10 4-(((3R,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (130). IC₅₀p70S6K [nM]: 1.2

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+H = 416, observado = 416).



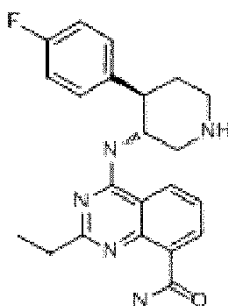
4-(((3S,4S)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (131). IC₅₀p70S6K [nM]: 160

El compuesto se aisló mediante cromatografía quiral a partir de 4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica. LC-MS (M+H = 416, observado = 416).



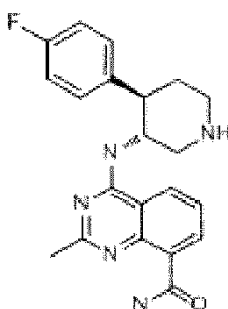
4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (132). IC₅₀p70S6K [nM]: 5.4

- 5 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 380, observado = 380).



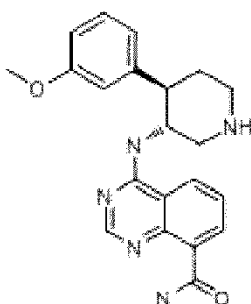
2-etil-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica (133). IC₅₀p70S6K [nM]: 3.6

- 10 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-etilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 394, observado = 394).



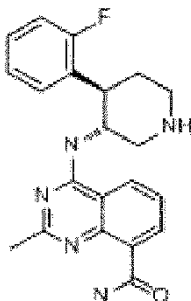
4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (134). IC₅₀p70S6K [nM]: 4.2

- 15 El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 380, observado = 380).



4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (135). IC₅₀p70S6K [nM]: 4.3

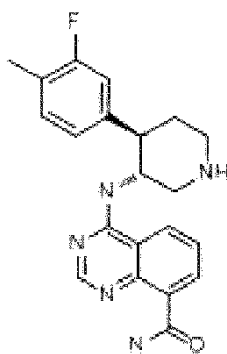
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 378, observado = 378).



5

4-(2-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica (136). IC₅₀p70S6K [nM]: 210

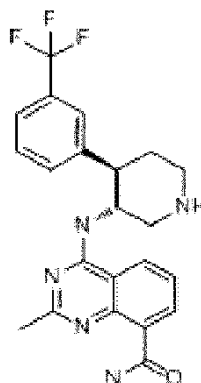
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 380, observado = 380).



10

4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (137).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(3-fluoro-4-metilfenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 380, observado = 380).

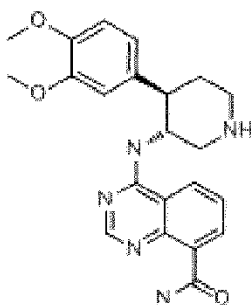


15

2-metil-4-(((3R,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il) amino)quinazolin-8- trans, racémico (138). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.7

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(3-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 430, observado = 431).

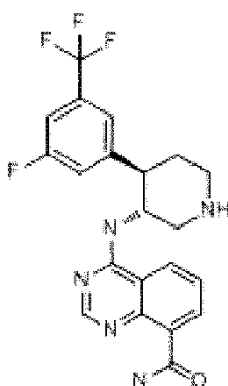
20



4-(3,4-dimetoxifenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (139). IC₅₀p70S6K [nM]: 18

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(3,4-dimetoxifenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 408, observado = 408).

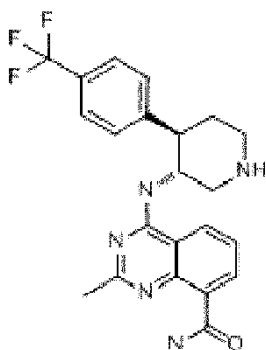
5



4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (140). IC₅₀p70S6K [nM]: 3.1

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 434, observado = 434).

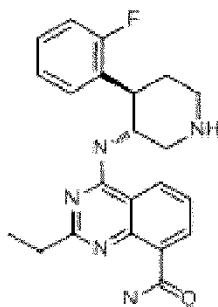
10



2-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (141). IC₅₀p70S6K [nM]: 2.9

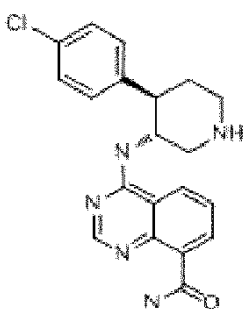
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-metilquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 430, observado = 430).

15



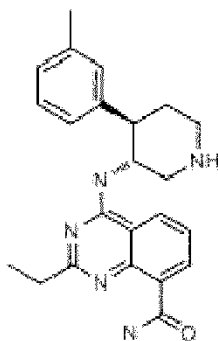
2-etil-4-(2-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (142). IC₅₀p70S6K [nM]: 450

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloroquinazolin-8-carboxilato de metilo.
 5 LC-MS (M+H = 394, observado = 394).



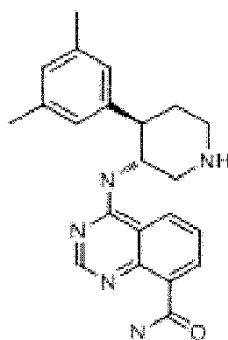
4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (143).

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo.
 10 LC-MS (M+H = 381, observado = 381).



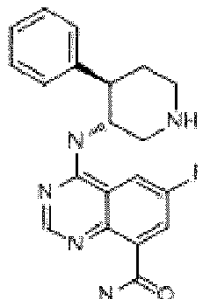
2-etil-4-(m-tolil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica (144). IC₅₀p70S6K [nM]: 5.0

El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 utilizando 3-amino-4-(m-tolil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-2-etilquinazolin-8-carboxilato de metilo.
 15 LC-MS (M+H = 390, observado = 390).



4-((4-(3,5-dimetilfenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (145). IC₅₀P70S6K [nM]: 10

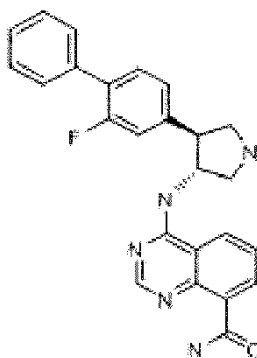
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-(3,5-dimetilfenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-quinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 376, observado = 376).



5

6-fluoro-4-(((3R,4R)-4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica (146). IC₅₀P70S6K [nM]: 7.1

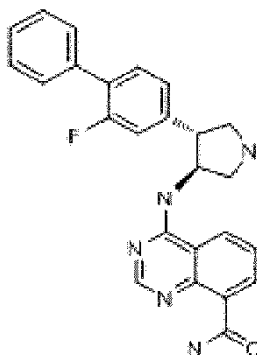
El compuesto fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 27 usando 3-amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans racémico y 4-cloro-6-fluoroquinazolin-8-carboxilato de metilo. LC-MS (M+H = 366, observado = 366).



10

4-(((3R,4S)-4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil-4-il])pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (147).

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de su compuesto trans racémico 4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida. LC-MS (M+1 = 428, observado = 428).



15 4-(((3S,4R)-4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil-4-il])pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida (148).

El compuesto se aisló por cromatografía quiral a partir de su compuesto trans racémico 4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida. LC-MS (M+1 = 428, observado = 428).

Actividad biológica

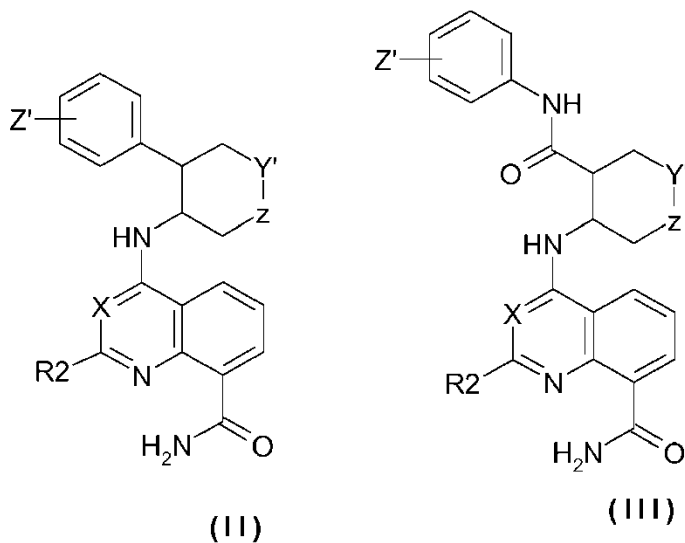
Ensayo enzimático P70S6K

20 Los compuestos inhibidores de P70S6K se diluyen y se colocan en placas de 96 pozos. Luego se agrega una mezcla de reacción que incluye los siguientes componentes a la placa del compuesto para iniciar la reacción enzimática;

5 P70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) se mezcla con ATP 24 μ M en un regulador de ensayo que contiene Hepes 100 mM (pH 7.5), MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0.015% y 1 μ M del péptido de sustrato FITC-AHA AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de la proteína ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). La reacción se incuba durante 90 minutos a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. La proporción de sustrato y péptido producto (fosforilado) se analiza en un Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de - 1.4 psi (9.65 kPa), y voltajes corriente arriba y corriente abajo de -3000 y -700 respectivamente. Los picos de producto se resuelven antes que los picos de sustrato en los cromatogramas resultantes. Para evaluar el potencial inhibitorio de los compuestos, se determinaron los valores de IC₅₀, como se muestra en la sección de Síntesis Química anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II) o (III)



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o solvatos de sales del mismo,

5 en donde:

Y' es independientemente CH₂ o NH, de modo que cuando Y' es NH, Z es CH₂ o está ausente, y cuando Y' es CH₂, Z es NH,

Z es independientemente CH₂, NH o está ausente, de modo que cuando Z es CH₂ o ausente, Y es NH y cuando Z es NH, Y es CH₂ y

10 Z' es independientemente Ar, alquilo, halógeno, OR, NRR, CF₃, CN, OCF₃, SR o H, en donde el compuesto de fórmula (II) o (III) está mono, di o tri-sustituido con cualquier combinación anterior de Grupos Z',

X es N,

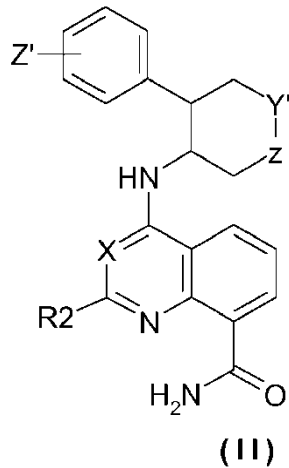
R² es A o H,

15 A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un átomo de O o S y/o por un NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH-, y en donde 1-3 átomos H pueden reemplazarse por Hal, y en donde uno o dos grupos CH₃ pueden reemplazarse por OH, SH, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHCOOH, NHCONH₂ o CN,

LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal y

20 Hal es F, Cl, Br o I.

2. El compuesto de Fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o solvatos de sales del mismo,

en donde:

X es N,

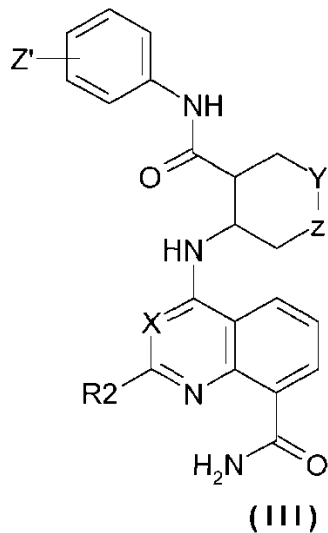
5 R² es A,

Y' es CH₂ o NH tal que cuando Y' es NH, Z es CH₂ o está ausente, y cuando Y' es CH₂, Z es NH,

Z es CH₂, NH o está ausente, de modo que cuando Z es CH₂ o ausente, Y es NH y cuando Z es NH, Y es CH₂, y

Z' Ar, alquilo, halógeno, OR, NRR, CF₃, CN, OCF₃, SR, H, en donde el compuesto de fórmula (II) está mono, di o tri-sustituido con cualquier combinación anterior de grupos Z'.

10 3. El compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o solvatos de sales del mismo,

en donde:

X es N,

15 R² es A,

Y' es CH₂ o NH tal que cuando Y' es NH, Z es CH₂ (o está ausente) y cuando Y' es CH₂, Z es NH,

Z es CH₂, NH o está ausente, de modo que cuando Z es CH₂ (o está ausente), Y es NH y cuando Z es NH, Y es CH₂, y

Z', Ar, alquilo, halógeno, OR, NRR, CF₃, CN, OCF₃, SR, H, en donde el compuesto de fórmula (III) está mono, di o tri-sustituido con cualquier combinación anterior de grupos Z'.

4. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 4-((4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica;
- 5 4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica;
- 4-((4-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida,
- 10 4-((4-(2-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 4-((4-(3-bromofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 4-((4-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 15 4-((4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 4-((4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 6-metil-4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida,
- 2-metil-4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
- 20 4-((4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida;
- 4-((4-fenilpirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida;
- 25 4-((4-(2-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida;
- 4-((4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida;
- amida del ácido trans-4-(4-fenilcarbamoil-pirrolidin-3-ilamino)-quinazolin-8-carboxílico;
- 4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 30 4-((4-(3-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida cis, racémica;
- 4-((4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 4-((4-(m-tolil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 4-((4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 35 3-amino-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo trans, racémico;
- 3-amino-4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo trans;
- 3-((8-carbamoilquinazolin-4-il)amino)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo trans, racémico;

- 4-((4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans racémica;
 4-((4-(3-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
 2-etil-4-((4-(3-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
 2-etil-4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
- 5 2-metil-4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida trans, racémica;
 4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinolin-8-carboxamida trans, racémica;
 8-carbamoil-4-(4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinolin-3-carboxilato de etilo trans, racémico;
 ácido 8-carbamoil-4-((4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinolin-3-carboxílico trans, racémico;
 4-(3-fluoro-4-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 10 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 15 4-(((3R,4S)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 20 4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4R)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 25 4-(((3R,4S)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 30 4-(((3R,4S)-4-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 35 4-(((3R,4S)-4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(quinolin-6-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;

- 4-(((3S,4R)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 5 4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(naftalen-1-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 10 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-bromofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 15 4-(((3R,4S)-4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(3-cianofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 20 4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 25 4-(((3R,4S)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 2-clorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 30 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 2-etil-4-(((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4R)-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
- 35 2-etil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 2-etil-4-(((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;

- 4-(naftalen-2-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-(metilsulfonil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)-2-etilquinazolin-8-carboxamida;
 5 4-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 6-fluoro-4-(((3R,4S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4S)-4-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-([1,1'-bifenil]-3-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 10 4-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 2-etil-4-((4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3,5-difluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 15 1-metil-4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 2-etil-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 20 4-(((3R,4R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3R,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(((3S,4S)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 2-etil-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 25 4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)-2-metilquinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 2-metil-4-(((3R,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 30 4-(3,4-dimetoxifenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 2-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 2-etil-4-(2-fluorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-(4-clorofenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 35 2-etil-4-(m-tolil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 4-((4-(3,5-dimetilfenil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;
 6-fluoro-4-(((3R,4R)-4-fenilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;

4-(((3R,4S)-4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida;

4-(((3S,4R)-4-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)quinazolin-8-carboxamida

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o solvatos de sales del mismo.

5 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

10 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar enfermedades hiperproliferativas.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal, solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

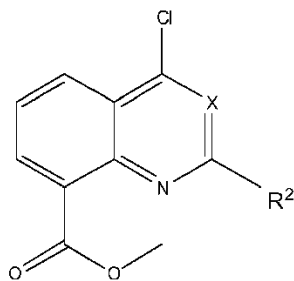
9. Conjunto (kit) compuesto por paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del mismo, y

20 b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo adicional de medicamento.

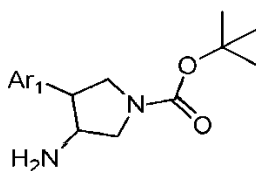
10. Proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (II) o (III),

donde X es N e Y es NH, y todos los demás sustituyentes tienen el significado definido para la Fórmula (II) o (III) en la reivindicación 1, en donde un éster de ácido carboxílico de Fórmula (IV)



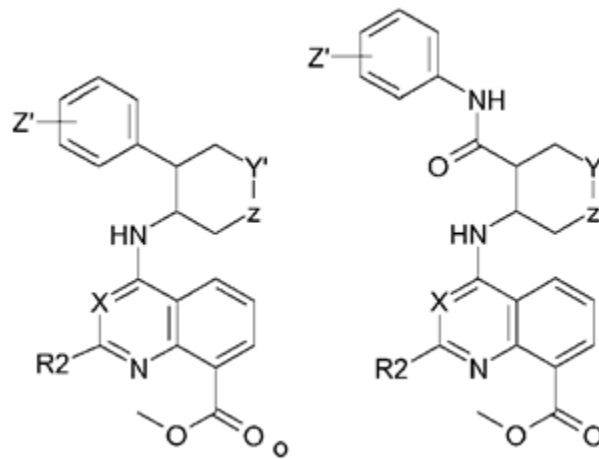
(IV),

25 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V).



(V),

para producir un compuesto con la siguiente estructura



que finalmente es convertido en la amida carboxílica de Fórmula (II) o (III)

