

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 598**

51 Int. Cl.:

C07D 239/95	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 239/94	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	A61K 31/549	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 16180810 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3124475**

54 Título: **Quinazolinas como inhibidores de los canales iónicos de potasio**

30 Prioridad:

03.09.2009 US 239452 P

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

26.03.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, JAMES A.;
LLOYD, JOHN;
FINLAY, HEATHER;
JIANG, JI;
NEELS, JAMES;
DHONDI, NAVEEN KUMAR;
GUNAGA, PRASHANTHA;
BANERJEE, ABHISEK y
ADISECHAN, ASHOKKUMAR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 750 598 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

Quinazolinas como inhibidores de los canales iónicos de potasio

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona quinazolinas útiles como inhibidores de la función del canal de potasio (especialmente inhibidores de la subfamilia K_v1 de los canales de K^+ dependientes de voltaje, más especialmente inhibidores de los canales $K_v1.5$ (que se ha vinculado a la corriente I_{Kur} de K^+ rectificadora tardía de activación ultrarrápida) y/o los canales $K_v1.3$ y/o los canales $K_v1.1$) y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos para usar en métodos para el tratamiento y la prevención de arritmias, trastornos asociados a la I_{Kur} y otros trastornos mediados por la función de los canales iónicos como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

15 **Antecedentes de la invención**

Se cree que la corriente de K^+ rectificadora tardía de activación ultrarrápida (I_{Kur}) representa el homólogo nativo de un canal de potasio clonado designado $K_v1.5$ y, aunque está presente en la aurícula humana, parece estar ausente en el ventrículo humano. Además, dada la rapidez de su activación y la limitada inactivación lenta, se cree que la I_{Kur} contribuye significativamente a la repolarización en la aurícula humana. En consecuencia, un bloqueante específico de I_{Kur} , que es un compuesto que bloquea $K_v1.5$, superaría el inconveniente de otros compuestos prolongando la refractariedad retardando la repolarización en la aurícula humana sin producir los retrasos en la repolarización ventricular subyacentes a la arritmogénesis después de las despolarizaciones y el síndrome de QT largo adquirido observados durante el tratamiento con los agentes antiarrítmicos actuales de clase III (Los agentes antiarrítmicos de clase III son fármacos que producen una prolongación selectiva de la duración del potencial de acción sin una depresión cardíaca significativa).

Se ha demostrado que existen anomalías inmunorreguladoras en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias autoinmunes y crónicas, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide crónica, la diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, la enfermedad inflamatoria del intestino, la cirrosis biliar, la uveítis, la esclerosis múltiple y otros trastornos tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el penfigoide ampolloso, la sarcoidosis, la psoriasis, la ictiosis, la oftalmopatía de Graves y el asma. Aunque las patogenias subyacentes de cada una de estas afecciones pueden variar, tienen en común la aparición de diversos autoanticuerpos y linfocitos autorreactivos. Tal autoreactividad puede deberse, en parte, a una pérdida de los controles homeostáticos bajo los cuales funciona el sistema inmunológico normal. De forma similar, después de un trasplante de médula ósea o de un órgano, los linfocitos reconocen los antígenos de tejido extraño y comienzan a producir mediadores inmunes que dan lugar al rechazo del injerto o al rechazo injerto contra huésped.

Un resultado final de un proceso autoinmune o de rechazo es la destrucción tisular provocada por las células inflamatorias y los mediadores que liberan. Los agentes antiinflamatorios tales como los AINE actúan principalmente bloqueando efecto o la secreción de estos mediadores pero no hacen nada para modificar la base inmunológica de la enfermedad. Por otro lado, los agentes citotóxicos, tales como la ciclofosfamida, actúan de un modo no específico en el que se cortan las respuestas tanto normal como autoinmune. De hecho, los pacientes tratados con tales agentes inmunosupresores no específicos son tan propensos a sucumbir a la infección como a la enfermedad autoinmune.

La ciclosporina A, que se aprobó por la FDA de EE. UU. en 1983, es, actualmente el principal fármaco usado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados. En 1993, la FDA de EE. UU. aprobó el fármaco FK-506 (PROGRAF®) para la prevención del rechazo en el trasplante de hígado. La ciclosporina A y el FK-506 actúan inhibiendo la movilización del sistema inmune del cuerpo de su vasto arsenal de agentes protectores naturales para rechazar la proteína extraña del trasplante. En 1994, la FDA de EE. UU. aprobó la Ciclosporina A para el tratamiento de la psoriasis grave y las agencias reguladoras europeas la han aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica. Aunque estos agentes son eficaces en la lucha contra el rechazo de los trasplantes, se sabe que la ciclosporina A y el FK-506 provocan varios efectos secundarios indeseados incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y molestias gastrointestinales. Por lo tanto, todavía queda por desarrollar un inmunosupresor selectivo sin estos efectos secundarios. Los inhibidores de los canales de potasio como se describen en el presente documento prometen ser una solución a este problema, ya que los inhibidores de $K_v1.3$, por ejemplo, son inmunosupresores. Véase Wulff y col., "Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders," *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 6(5):640-647 (Sep. 2003); Shah et al., "Immunosuppressive effects of a $K_v1.3$ inhibitor," *Cell Immunol.*, 221(2):100-106 (Feb. 2003); Hanson et al., "UK-78,282, a novel piperidine compound that potently blocks the $K_v1.3$ voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation," *Br. J. Pharmacol.*, 126(8):1707-1716 (Abr. 1999).

Los inhibidores de $K_v1.5$ y de otros canales $K_v1.x$ estimulan la motilidad gastrointestinal. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos de la motilidad tales como la esofagitis por reflujo. Véase Frey et al., "Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine," *Neurogastroenterol. Motil.*, 12(6):509-516 (Dic. 2000); Hatton et al., "Functional and molecular expression of a voltage-dependent $K(+)$ channel ($K_v1.1$) in interstitial cells of Cajal," *J. Physiol.*, 533(Pt 2):315-327 (Jun. 1, 2001); Vianna-Jorge y col., "Shaker-type K_v1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by

cardíacos; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de la proteína tirosina cinasa; y agentes antiinflamatorios.

Se proporciona una cantidad efectiva respectiva de al menos un compuesto descrito en el presente documento para su uso, que puede usarse en métodos para tratar (incluyendo aliviar) o previniendo arritmias, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos gastrointestinales (tales como esofagitis por reflujo o un trastorno de la motilidad), enfermedad inflamatoria o inmunológica (tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diabetes, trastornos cognitivos, migrañas, epilepsia, hipertensión, o tratando afecciones asociadas a la I_{Kur} o controlando la frecuencia cardíaca.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento, opcionalmente un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable del mismo y, uno o más agentes adicionales seleccionados entre al menos otro agente antiarrítmico (tal como sotalol, dofetilida, diltiazem o verapamilo), o al menos un bloqueante de los canales de calcio, o un inhibidor de ciclooxigenasa, o al menos un agente antiplaquetario (tal como clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetroban y aspirina), o un diurético, o al menos un agente antihipertensor (tal como un bloqueante beta adrenérgico, inhibidor de la ACE (por sus siglas en inglés) (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril o lisinopril), antagonista de la A II, antagonista de ET, antagonista doble de ET/A II, o inhibidor de la vasopepsidasa (por ejemplo omapatrilat o gemopatrilat)), o al menos un agente antitrombótico/antitrombolítico (tal como tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como razaxaban), inhibidores del factor XIa o inhibidores de la trombina), o al menos un anticoagulante (tal como warfarina o una heparina), o al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 o ZD-4522), o un agente reductor de colesterol/lípidos, o un agente antiproliferativo, o un agente antitumoral, o al menos un agente antidiabético (tal como biguanida o una combinación biguanida/gliburida), o al menos un mimético tiroideo, o al menos un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (tal como espironolactona o eplerinona), o un antidepresivo, o agentes contra la ansiedad, o un anticonceptivo oral, o un agente contra la úlcera y enfermedad por reflujo gastroesofágico, o un agente contra la obesidad, o al menos un glucósido cardíaco (tal como digitalis u ouabaína), o un inhibidor de la fosfodiesterasa o un inhibidor de la proteína tirosina cinasa o un agente antiinflamatorio.

DEFINICIONES

Los términos "alc" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o cualquier subconjunto de los anteriores. La expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos (tales como grupos descritos anteriormente en la definición de R_{10}), tales como seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono (bien cis o bien trans), tal como etenilo. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos (tales como por los grupos descritos anteriormente en la definición de R_{10}), tales como seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "alquino" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un enlace triple carbono a carbono, tal como etinilo. La expresión "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituidos con uno o más grupos (tales como mediante los grupos descritos anteriormente en la definición de R_{10}), tales como seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos homocíclicos (es decir, hidrocarburo) que contienen grupos de anillos mono-, bi- o tricíclicos, tales como los que tienen de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. El fenilo es un ejemplo de un grupo arilo. La expresión "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos (tales como grupos descritos anteriormente en la definición de R_{10}), tales como los seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanoil (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

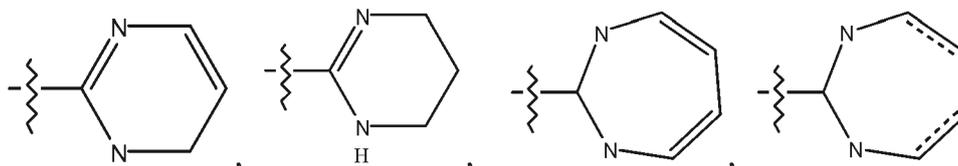
sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, donde opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillos mono-, bi- o trihomocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, de forma respectiva, completamente saturados y parcialmente insaturados. Los anillos de los grupos cicloalquilo multi-anillo pueden estar condensados, formando puentes y/o unidos a través de una o más uniones espiro. La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos (tales como grupos descritos anteriormente en la definición de R₁₀), tales como los seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

15 Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

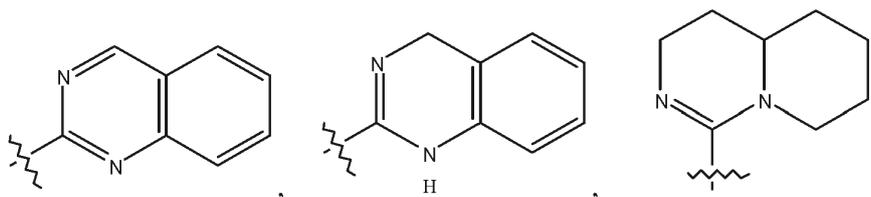
Las frases "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclo-" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o parcial o completamente insaturados, incluyendo grupos aromáticos ("heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros o tricíclicos de 10 a 20 miembros, tales como, en ciertas realizaciones un anillo monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3 a 10 átomos de anillo), que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los heteroátomos pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos. Los anillos de los heterociclos multi-anillo pueden estar condensados, formando puentes y/o unidos a través de una o más uniones espiro.

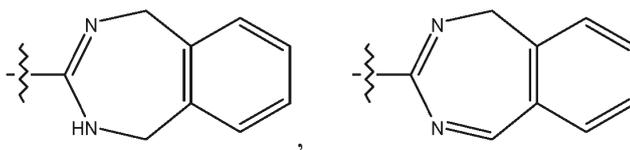
Los grupos heterocíclicos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxazepino, azepino, 4 piperidino, piridilo, pirazinilo, pirimidino, piridazinilo, triazinilo, tetrahidropirano, tetrazolo, triazolilo, morfolino, tiomorfolino, sulfóxido de tiomorfolino, sulfona de tiomorfolino, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno,



y similares.

40 Los grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotieno, quinuclidino, quinolino, tetra-hidroisoquinolino, isoquinolino, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurano, dihidrobenzofurano, cromonilo, coumarinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolpiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo, azabicycloalquilo (tal como 6-azabicyclo[3.2.1]octano), azaespiroalquilo (tal como 1,4 dioxo-8-azaespiro[4.5]decano), imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridinilo (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo), y hexahidroimidazopiridinilo (tal como 1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),





y similares.

- 5 Los grupos heterocíclicos tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclico sustituido" y "heterociclo sustituido" se refieren a grupos heterociclo, heterocíclicos y heterociclos sustituidos con uno o más grupos (tales como grupos descritos anteriormente en la definición de R₁₀), tales como los seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanolilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, cuando opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

El término "alcanolilo" se refiere a un grupo alquilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se describe anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-alquilo). De forma similar, el término "aroilo" se refiere a cualquier grupo arilo (que puede estar opcionalmente sustituido como se describe anteriormente) unido a un grupo carbonilo (es decir, -C(O)-arilo).

A lo largo de la memoria descriptiva pueden escogerse grupos y sustituyentes de los mismos proporcionando restos y compuestos estables.

Los compuestos descritos en el presente documento forman sales o solvatos que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto descrito en el presente documento se entiende que incluye referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene tanto un resto básico como un resto ácido pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal" o "sales" tal como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto básico pueden formar sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinato, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen un resto ácido pueden formar sales con diversas bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina, y similares.

Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Además, los compuestos descritos en el presente documento, después de su preparación, preferentemente se aíslan y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % del compuesto descrito en el presente documento (compuesto "sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se ha descrito en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" descrito en la presente memoria descriptiva también se contemplan en la presente memoria descriptiva como parte de la presente invención.

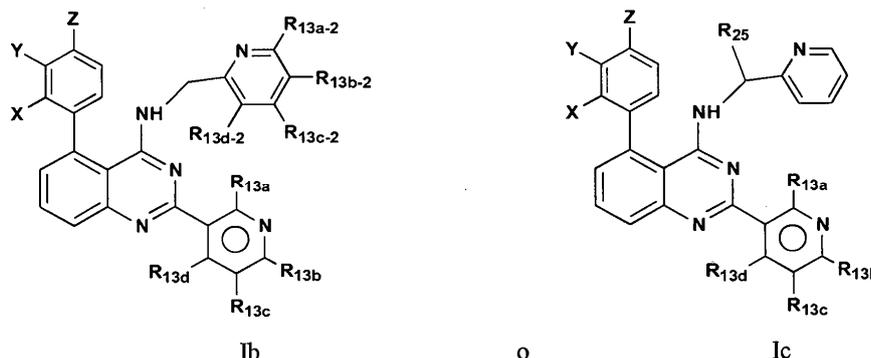
En la medida que los compuestos descritos en el presente documento, y las sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y las formas diaestereoméricas se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados.

Las frases "que incluye", "tal como", "por ejemplo" y similares pretenden hacer referencia a realizaciones a modo de ejemplo y no limitar el alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (Ib) y (Ic)



otro agente terapéutico seleccionado entre agentes antiarrítmicos; bloqueadores de los canales de calcio; inhibidores de la ciclooxigenasa; agentes antiplaquetarios; diuréticos agentes antihipertensivos; agentes antitrombóticos/trombolíticos; anticoagulantes; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; agentes reductores de colesterol/lípidos; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; agentes antidiabéticos; antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; agentes antiosteoporosis; agentes de terapia de reemplazo hormonal; antidepresivos agentes contra la ansiedad; anticonceptivos orales; agentes antiúlceras y enfermedad por reflujo gastroesofágico; agentes antiobesidad; glucósidos cardíacos; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de la proteína tirosina cinasa; y agentes antiinflamatorios; en las que:

X es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

Y es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

Z es H, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄, o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀

con la condición de que X, Y, Z, R_{13a}, R_{13b}, R_{13d}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2} y R_{13d-2} no sean todos H cuando R_{13c} es -C(=O)N(C₂H₄OCH₃)₂, o -SO₂N(C₂H₄OH)₂.

5 En una realización, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en las que X es H.

En otra realización, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en las que X e Y son H.

10 En otra realización más, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en las que X, Y y Z son H.

En otra realización más, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib.

15 En otra realización, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en las que:

X es H, F, Cl, Br, I o alcoxi C₁₋₁₀;

20 Y es H, F, Cl, Br, I o alcoxi C₁₋₁₀;

Z es H, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -CONR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄ en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CONR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{13c} es independientemente H, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el cicloalquilo, alqueno, alqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13c-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -CONR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀,

- alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 5 R₁₄, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 10 R_{14a}, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 15 R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 20 R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 25 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y
- 30 R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

35 En otra realización más, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que:

- X es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀;
- Y es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀;
- Z es H, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀;
- 40 R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo de 4 a 12 miembros o -CN en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 45 R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros o un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 50 R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 55 R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros o un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;
- 60 R_{13c} es independientemente H, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₂₆, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en los que el cicloalquilo, alqueno,
- 65

alcoxi, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

5 R_{13c-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C_{1-10} de 4 a 12 miembros, -CN, $-CO_2R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$, en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

10 R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{2-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C_{1-10} de 4 a 12 miembros, -CN o $-NR_{14}R_{14}$, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

15 R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C_{1-10} de 4 a 12 miembros o -CN, en los que el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

20 R_{14} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

25 R_{14a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-SO_2R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$ o aril C_{6-10} alquilo C_{1-10} , en el que el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

30 R_{24} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en el que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

35 R_{24a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, $-CO_2R_{25}$, $-OCF_3$, $-OR_{25}$, $-CONR_{25}R_{25}$, $-NR_{25}R_{25}$ o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-10} , en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

40 R_{25} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

45 R_{26} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

50 En una realización, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que

55 X es H o o alcoxi C_{1-10} ;

Y es H o alcoxi C_{1-10} ;

Z es H o alcoxi C_{1-10} ;

R_{13a} , en cada aparición es independientemente H o -CN;

R_{13a-2} , en cada aparición, es independientemente H, F, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} , en el que el alquilo, cicloalquilo y alcoxi pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{14a} ;

60 R_{13b} , en cada aparición, es independientemente H, alcoxi C_{1-10} , -CN, $-CO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$;

R_{13b-2} , en cada aparición, es independientemente H o F;

65 R_{13c} , en cada aparición, es independientemente H, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-12} , un heteroarilo de 4 a 12 miembros, -CN, $-(CH_2)_m-SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, en los que el cicloalquilo, alqueno, alcoxi y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

R_{14a} y el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13c-2}, R_{13d} y R_{13d-2} son H;

5 R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

10 R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

15 R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

20 R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

25 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

30 R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

35 En otra realización, se proporcionan para su uso compuestos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o sales de los mismos, de fórmula Ib o Ic, en la que

X, Y, Z, R_{13a}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d} y R_{13d-2} son H;

R_{13b}, en cada aparición, es independientemente H, alcoxi C₁₋₁₀ o -NR₁₄R₁₄;

40 R_{13c}, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -CONR₁₄R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en el que el cicloalquilo y el heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más y el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

45 R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

50 R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

55 R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

60 R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

65 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀,

arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en los que el heteroarilo y heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

5 En otra realización, los compuestos, enantiómeros, diaestereómeros, tautómeros, o sales de los mismos, para uso de acuerdo con la presente invención se seleccionan de los compuestos que se ejemplifican en los Ejemplos, preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, más preferentemente los ejemplos 7 y 32, incluso más preferentemente, el Ejemplo 7.

10 En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7.

15 En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, y al menos un otro agente terapéutico, por ejemplo agentes antiarrítmicos, bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensores, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y glucósidos cardíacos.

25 En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, y al menos un otro agente terapéutico, por ejemplo sotalol, dofetilida, diltiazem, verapamilo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidina, CS-747, ifetroban, aspirina, un bloqueante beta adrenérgico, un inhibidor de la ACE, un antagonista de A II, un antagonista de ET, un antagonista doble de ET/A II, un inhibidor de la vasopeptidasa, tPA, tPA recombinante, TNK, nPA, un inhibidor del factor VIIa, un inhibidor del factor Xa, un inhibidor del factor XIa, un inhibidor de la trombina, warfarina, una heparina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104, ZD-4522, una biguanida, una combinación de biguanida/gliburida, espirolactona, eplerinona, digitalis y ouabaína.

35 En otra realización más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, y al menos un otro agente terapéutico, por ejemplo captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, omapatrilat, gemopatrilat y razaxaban.

40 En una realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar tratando o previniendo la arritmia.

45 En otra realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar tratando o previniendo la arritmia supraventricular, por ejemplo fibrilación auricular y aleteo auricular,

50 En una realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar controlando la frecuencia cardíaca.

55 En otra realización, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente los Ejemplos 7 y 32, incluso todavía más preferentemente, el Ejemplo 7, para usar tratando afecciones asociadas a la I_{Kur}, por ejemplo trastornos gastrointestinales, tales como esofagitis por reflujo y un trastorno de la motilidad, enfermedades inflamatorias y/o inmunológicas, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; diabetes; trastornos cognitivos; migrañas; epilepsia e hipertensión,.

65 La invención puede realizarse en otras formas específicas sin desviarse del alcance como se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención también abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento, definiéndose la invención solamente por las reivindicaciones adjuntas. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con

cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización puede combinarse con todos y cada uno de los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

5 SÍNTESIS

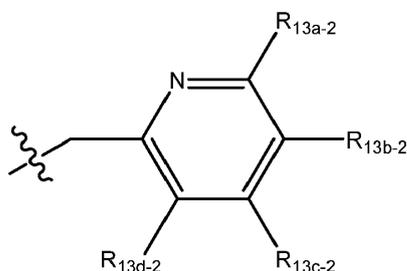
La expresión "compuestos para uso de la presente invención" como se usa en lo sucesivo se refiere a compuestos de fórmulas Ib e Ic.

10 Los compuestos para uso de la presente invención pueden prepararse mediante número de formas conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos para uso de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones de las mismas tal como las aprecian los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. En ocasiones esto requerirá juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular por encima de otro con el fin de obtener un compuesto para uso de la invención deseado.

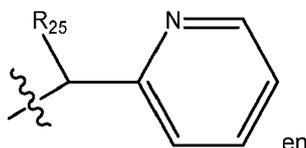
20 Los compuestos de esta presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos más adelante, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se escogen para ser condiciones convencionales para dicha reacción, que un experto en la materia reconocerá fácilmente. Las restricciones de los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de la reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse procedimientos alternativos.

30 Los compuestos para uso de la presente invención pueden prepararse mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y los ejemplos de trabajo, así como los procedimientos relevantes publicados en la bibliografía que se usan por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección de los grupos funcionales en los procesos siguientes pueden llevarse a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley (1999)). Los procedimientos generales de síntesis orgánicas y las transformaciones de grupos funcionales se encuentran en: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª Ed., Wiley & Sons, Nueva York, NY (1992); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*, 1ª Ed., Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1989); y las referencias contenidas en los mismos.

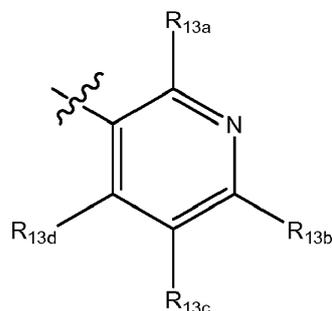
45 Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de la reacción. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse con facilidad por un experto en la materia usando métodos conocidos. Para todos los esquemas y compuestos descritos a continuación Y, Z y R₂₅ son como se ha descrito para un compuesto de Fórmula Ib o Ic; R₂₄ es H; A indica



50 en la fórmula Ib y



la fórmula Ic: y R₁ indica

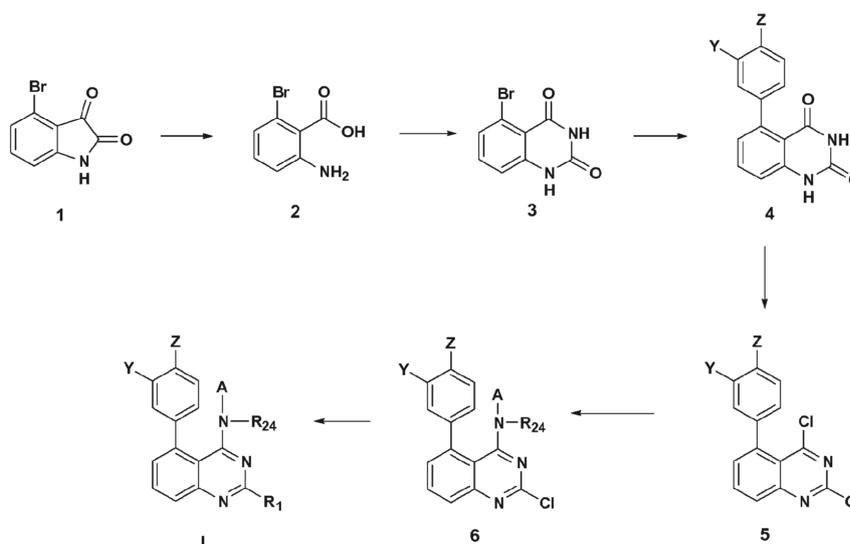


5 Las siguientes son las definiciones de los símbolos usados a lo largo de los Esquemas 1 a 3 y en los ejemplos:

- Me = Metilo
 Et = Etilo
 Pr = Propilo
 10 *i*-Pr = Isopropilo
 Bu = Butilo
i-Bu = Isobutilo
t-Bu = *terc*-butilo
 Ph = Fenilo
 15 Bn = Bencilo
 Boc = *terc*-butiloxicarbonilo
 AcOH u HOAc = ácido acético
 AlCl₃ = cloruro de aluminio
 CH₂Cl₂ = Diclorometano
 20 CH₃CN o CAN = Acetonitrilo
 CDCl₃ = deuterio-cloroformo
 CHCl₃ = Cloroformo
 mCPBA o m-CPBA = ácido *meta*-cloroperbenzoico
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 25 DCM = Diclorometano
 DEA = Dietilamina
 DIC = Diisopropilcarbodiimida
 dil = diluido
 DIPEA o base de Hunig = Diisopropiletilamina
 30 DME = 1,2-dimetoxietano
 DMF = Dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 ADNc= ADN complementario
 EDC = *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
 35 EDTA = ácido etilendiaminotetraacético
 Et₃N o TEA = Trietilamina
 EtOAc = acetato de etilo
 Et₂O = Éter dietílico
 EtOH = Etanol
 40 eq = equivalentes
 HCl = ácido clorhídrico
 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
 HAUT = (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
 H₂SO₄ = ácido sulfúrico
 45 K₂CO₃ = carbonato potásico
 KOAc = acetato potásico
 K₃PO₄ = fosfato potásico
 GS = Grupo saliente
 LiOH = hidróxido de litio
 50 MeOH = metanol
 min = min o min
 MgSO₄ = sulfato magnésico
 MsOH o MSA = ácido metilsulfónico
 NaCl = cloruro sódico
 55 NaH = hidruro sódico

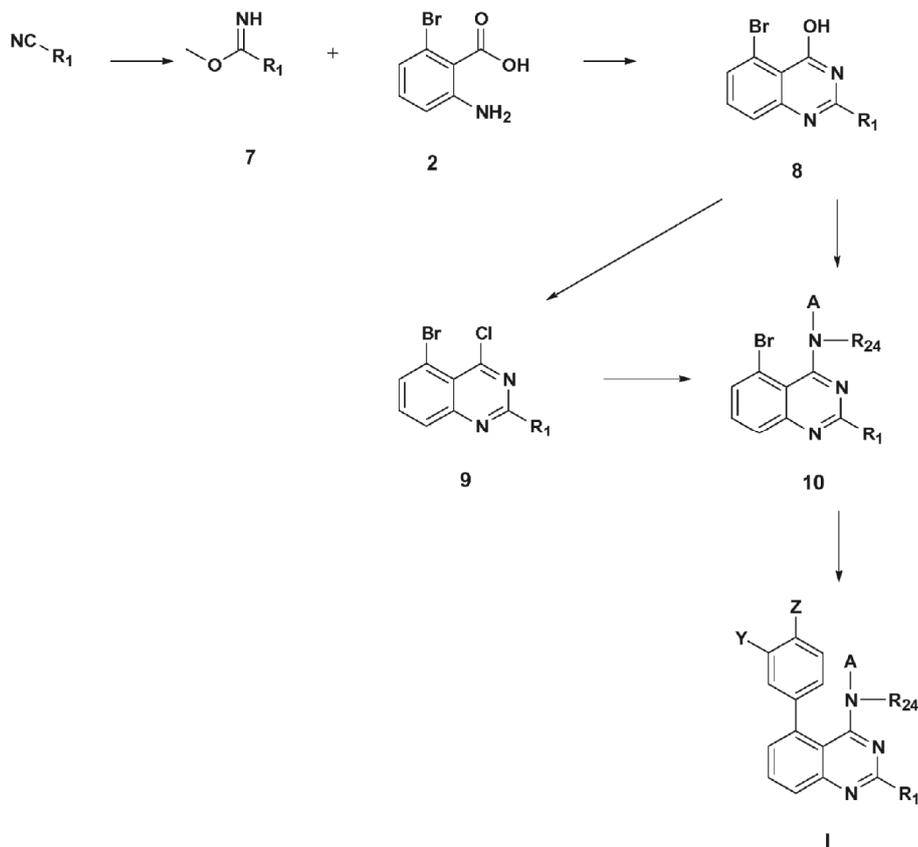
- NaHCO₃ = bicarbonato sódico
 Na₂CO₃ = carbonato sódico
 NaOH = hidróxido sódico
 Na₂SO₃ = sulfito sódico
 5 Na₂SO₄ = sulfato sódico
 NH₃ = Amoníaco
 NH₄Cl = cloruro de amonio
 NH₄OH = hidróxido de amonio
 Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II)
 10 Pd/C = paladio sobre carbón
 Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II)
 Ph₃PCl₂ = dicloruro de trifenilfosfina
 Pd(TRIFENILFOSFINO)₂Cl₂ = cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
 GP = grupo protector
 15 POCl₃ = oxiclورو de fósforo
 i-PrOH o IPA = Isopropanol
 PS = Poliestireno
 PyBOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
 PyBrop = Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino fosfonio
 20 SiO₂ = óxido de silicio
 SnCl₂ = cloruro de estaño (II)
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 25 TOSMIC = Isocianuro de toluenosulfonilmetilo

Esquema 1



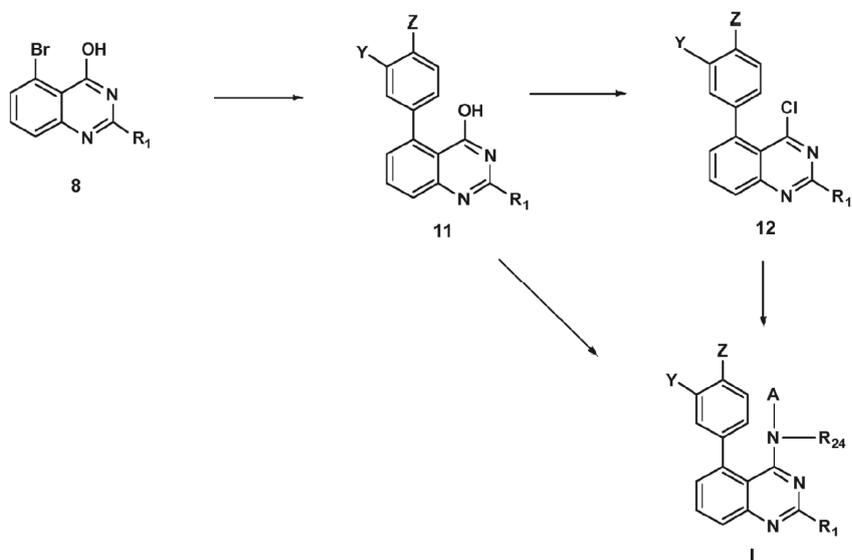
- 30 Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1. La 4-bromoindolin-2,3-diona disponible en el mercado puede hidrolizarse a 2-amino-6-bromobenzamida seguido de condensación con isocianato sódico para formar 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona. Los protocolos incluyen, pero no se limitan a, acoplamiento cruzado mediado por paladio entre 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona y el ácido arilborónico o éster para formar el intermedio quinazolina-2,4(1H,3H)-diona 5-sustituida. La conversión en la correspondiente dicloro quinazolina y el desplazamiento secuencial en la posición 4 seguido del acoplamiento cruzado mediado por un metal de transición o el desplazamiento del cloruro C₂ forma compuestos I como se ha descrito.
 35

Esquema 2



- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse también de acuerdo con el Esquema 2. La formación de carbimato de metilo a partir del correspondiente nitrilo y la posterior condensación con 2-amino-6-bromobenzamida proporciona compuestos de fórmula 8. La posterior conversión de 8 en el intermedio 9 4-cloroquinazolina y el desplazamiento del cloruro proporciona 5-bromoquinazolina 10. Los compuestos de fórmula 10 pueden obtenerse directamente a partir de 8 utilizando reactivos de acoplamiento, por ejemplo pero no limitado a, PyBOP en disolventes adecuados. Los protocolos incluyen pero no se limitan a acoplamiento cruzado mediado por paladio entre la quinazolina 10 y un ácido o éster arilborónico adecuados para obtener los compuestos de fórmula I.

Esquema 3



Como alternativa, los compuestos de fórmula I también pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 3. Los compuestos de fórmula 8 pueden someterse a condiciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo, pero no limitado a, acoplamiento cruzado mediado por paladio de ácidos o ésteres arilborónicos, seguido de la posterior conversión al intermedio quinazolina 12 y el desplazamiento del grupo cloro C₄ obteniendo compuestos de Fórmula I.

Debe reconocerse que los esquemas anteriores son solo ilustraciones de algunas vías de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Los detalles experimentales para la síntesis de diversos ejemplos específicos de la presente invención se describirán adicionalmente en los ejemplos expuestos a continuación. Las manipulaciones adicionales de los grupos funcionales de los compuestos obtenidos en los esquemas anteriores usando métodos conocidos en la técnica deberán proporcionar compuestos adicionales para uso de la presente invención.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención y no están destinados a limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados normales y habituales a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

Métodos generales

Los siguientes métodos se usaron en los Ejemplos de trabajo, excepto donde se indique lo contrario.

Los métodos analíticos de HPLC y HPLC/EM empleados en la caracterización de los ejemplos son como sigue:

La HPLC/EM analítica de fase inversa se realizó en sistemas Shimadzu LC10AS acoplados a espectrómetros de masas Waters ZMD (métodos A-C, E y F) o el sistema Waters AQUITY® acoplado a un espectrómetro de masas Waters MICROMASS® ZQ (método D). La CL analítica quiral se realizó en un instrumento Berger Analytical SFC (método G).

Método A:

Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min, con 3 min a 100 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;
Caudal: 5 ml/min;
Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo;
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua;

Método B:

Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min mantenidos al 100 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Xbridge fenilo 4,6 x 150 mm;
Caudal: 1 ml/min;
Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo;
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua;

Método C:

Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 4 min, con 1 min mantenido al 100 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 50 mm;
Caudal: 4 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 90 % de agua, 10 % de metanol;
Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método D:

Gradiente lineal del 2 al 98 % de B durante 1 min, con 0,5 min de tiempo de retención al 98 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm;
Caudal: 0,8 ml/min;
Disolvente A: 0,05 % de TFA, 100 % de agua;

ES 2 750 598 T3

Disolvente B: 0,05 % de TFA, 100 % de ACN;

Método E:

- 5 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 4 min, con 1 min tiempo de retención al 100 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Ascentis Express 4,6 x 50 C18 a 45 °C;
Caudal: 4 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 5 % de ACN, 95 % de agua;
10 Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 95 % de ACN, 5 % de agua.

Método F:

- 15 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 8 min, con 1 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 75 mm;
Caudal: 2.5 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 90 % de agua, 10 % de metanol;
20 Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método G:

- 25 Isocrático 80/20 de CO₂/MeOH que contiene un 0,1 % de DEA;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: CHIRALPAK® AC, 250 x 4,6 mm, 10 µM;
Caudal: 3,0 ml/min.

Los métodos de HPLC preparativa empleados en la purificación de los ejemplos son como sigue:

30 Método H:

- Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min tiempo de retención al 100 % de B;
Bombas binarias Shimadzu LC-8A;
Espectrómetro de masas Waters ZQ usando el software Waters Masslynx 4.0 SP4 EM;
35 Visualización UV a 220 nm;
Columna: Waters SunFire 19 x 100 mm 5 µm C18;
Caudal: 20 ml/min;
Registro de picos desencadenados por espectrometría de masas;
Disolvente A: 0,1 % de TFA, 10 % de ACN, 90 % de agua;
40 Disolvente B: 0,1 % de TFA, 90 % de ACN, 10 % de agua.

Método I:

- 45 Gradiente lineal del 20 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min tiempo de retención al 100 % de B;
Bombas binarias Shimadzu LC-8A;
Detector de UV Shimadzu SPD-20A;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna AXIA 21,1 x 100 mm 5 µm C18;
Caudal: 20 ml/min;
50 Registro de picos desencadenados por absorbancia UV;
Disolvente A: 0,1 % de TFA, 10 % de MeOH, 90 % de agua;
Disolvente B: 0,1 % de TFA, 90 % de MeOH, 10 % de agua.

Método J:

- 55 Gradiente lineal del 20 al 100 % de B durante 10 min, con 2 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Bombas binarias Shimadzu LC-8A;
Detector Shimadzu SPD-10A UV;
Visualización UV a 220 nm;
60 Columna: PHENOMENEX® Luna AXIA 21,1 x 100 mm 5 µm C18;
Caudal: 20 ml/min;
Recolección de pico activado por la absorbancia UC;
Disolvente A: 0,1 % de TFA, 10 % de ACN, 90 % de agua;
Disolvente B: 0,1 % de TFA, 90 % de ACN, 10 % de agua.

65

Método K:

ES 2 750 598 T3

Isocrático 80/20 de CO₂/CH₃OH que contiene un 0,1 % de DEA;
Instrumento Berger Multigram II SFC;
Visualización UV a 220 nm;

- 5 Columna: CHIRALPAK® AD-H 250 x 21 cm ID, 5 µm;
Caudal: 65 ml/min;
Registro de picos desencadenados por absorbancia UV.

- 10 Los métodos analíticos adicionales de HPLC y HPLC/EM empleados en la caracterización de los Ejemplos son como sigue:

Método L:

- 15 Disolvente A-5 % de ACN, 95 % de agua, NH₄OAc 10 mM;
Disolvente B-95 % de ACN, 5 % de agua, NH₄OAc de 10 mM;
Caudal: 4,0 ml/min;
Columna: Ascentis Express C18 (4,6 X 50 cm) mm, 2,7µm;
Tiempo (min): 0-4,0 gradiente % de B: 0-100.

- 20 Método M:

- Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;
25 Caudal: 5 ml/min;
Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol;
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.

- 30 Método N:

- Gradiente lineal del 0 al 5 % B durante 0,25 min, después del 5 al 100 % de B hasta 2 min con 0,5 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: BEH C18 50 x 2,1 mm - 1,7 µm;
35 Caudal: 0.6 ml/min;
Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico, 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo;
Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico, 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua.

- 40 Método O:

- Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: CHROMOLITH® SpeedROD C18 4,6 x 30 mm;
Caudal: 5 ml/min;
45 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol;
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.

Método P:

- 50 Gradiente lineal del 40 al 95 % de B durante 3 min con 3 min de tiempo de retención al 95 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Atlantis dC18 C18 50 x 4,6 mm - 5 µm;
Caudal: 1,5 ml/min;
Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua;
55 Disolvente B: acetonitrilo.

Método Q:

- 60 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 4,6 x 30 mm;
Caudal: 5 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 90 % de agua, 10 % de metanol,
Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 90 % de metanol, 10 % de agua.

- 65

Método R:

ES 2 750 598 T3

- Gradiente lineal del 30 al 95 % de B durante 3 min con 1 min de tiempo de retención al 95 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Atlantis dC18 C18 50 x 4,6 mm - 5 µm;
- 5 Caudal: 1 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM en agua;
Disolvente B: acetonitrilo.
- Método S:
- 10 Gradiente lineal del 40 al 95 % de B durante 3 min con 1 min tiempo de retención al 95 % de B;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Atlantis dC18 C18 50 x 4,6 mm - 5 µm;
Caudal: 1,5 ml/min;
- 15 Disolvente A: Acetato amónico 10 mM en agua;
Disolvente B: acetonitrilo.
- Método T:
- 20 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector usando Agilent chemstation y usando software
Chemstation B.04.01 (482), con fuente de ionización ESI solo en Modo positivo.
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Agilent Zorbax SB C18 4,6 x 50 mm 5 µm
- 25 Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0,2/100,3/0.
Caudal: 5,0 ml/min;
Tampón: 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua.
Fase móvil A: Tampón: Metanol: 90:10
Fase móvil B: Tampón: Metanol: 10:90
- 30 Método U:
- Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
Visualización UV a 220 nm;
- 35 Columna: Chromolith SpeedROD C18 4,6 x 30 mm;
Caudal: 5 ml/min;
Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de metanol;
Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de metanol, 10 % de agua.
- 40 Método V:
- Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 1,5 min, con 1,7 min de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector usando Agilent chemstation y usando software
Chemstation B.04.01 (482); con fuente de ionización ESI tanto en modo Positivo como Negativo.
- 45 Visualización UV a 220 nm;
Columna: Waters Xbridge Phenyl 4,6 x 30 mm 3,5 µm
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0, 1,5/100, 3,2/100, 3,6/0, 4,0/0
Caudal: 1,8 ml/min;
Tampón: Formiato amónico 10 mM en agua.
- 50 Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 98:02
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 02:98
- Método W:
- 55 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2,50 min, con 0,5 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector usando Agilent chemstation y usando software
Chemstation B.04.01 (482) con fuente de ionización en multimodo, tanto en modo Positivo como Negativo.
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Merck Puroshpere @ Star RP-18 4 x 5 mm, 3µ
- 60 Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0, 2,0/100, 2,5/100, 3,0/0, 3,5/0
Caudal: 2,5 ml/min;
Tampón: acetato amónico 20 mM en agua.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 90:10
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 10:90
- 65 Método X:

ES 2 750 598 T3

- Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 2 min;
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm;
- 5 Caudal: 5 ml/min;
Disolvente A: Acetato amónico 10 mM, 90 % de agua, 10 % de metanol,
Disolvente B: Acetato amónico 10 mM, 90 % de metanol, 10 % de agua.
- Método Y:
- 10 La HPLC/EM analítica de fase inversa se realizó en sistemas de la serie Agilent 1200 acoplado a un DADetector, espectrómetro de masas Ion-Trap 6330, 1200 ELSD (Agilent) usando software Agilent chemstation & Brooker 4.0 Build 234 en modo tanto Positivo como Negativo.
- 15 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 1,2 min, con 1,8 min tiempo de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Ascentis Express C18 2,1 x 50 mm, 2,7u
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/0, 1,2/100, 3,0/100, 3,4/0, 4,0/0
- 20 Caudal: 1,0 ml/min;
Tampón: Formiato amónico 10 mM en agua.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 98:02
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 02:98
- 25 Método Z:
- La HPLC/EM analítica de fase inversa se realizó en sistemas de la serie Agilent 1200 acoplado con DADetector, espectrómetro de masas Ion-Trap 6330, 1200 ELSD (Agilent) usando software Agilent chemstation & Brooker 4.0 Build 234 en modo tanto Positivo como Negativo.
- 30 Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 1,2 min, con 1,8 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Sistemas de la serie Agilent 1200 acoplados a un DADetector
Visualización UV a 220 nm;
Columna: Zorbax AQ C18 4,6 x 50 mm, 3,5u
Programa de Gradiente: Tiempo (min)/%B: 0/2, 1,5/20, 4,0/95, 4,5/2, 6/2
- 35 Caudal: 1,0 ml/min;
Tampón: 0,1 % de ácido fórmico en agua.
Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua.
Fase móvil B: acetonitrilo.
- 40 Método Z1:
- Método info:
- 45 A: Agua:ACN (95:5); Acetato amónico 10 mM
B: Agua:ACN (5:95); Acetato amónico 10 mM
Flujo: 4 ml/min
- Temp.: 45 °C
- 50 Columna: Ascentis Express C18 (50x4,6), 2,7µm
Tiempo (min): 0---4
- Método A1:
- 55 Gradiente lineal del 10 al 100 % de B durante 12 min, con 3 min de tiempo de retención al 100 % de B;
Programa de Gradiente: T/% de B: 0/10, 12/100, 15/100, 18/10, 23/10
Visualización UV a 220 y 254 nm;
Waters Sunfire C18 (4,6 x 150 mm, 3,5u)
Caudal: 1 ml/min
- 60 Tampón: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua, a pH ajustado a 2,5 con amoníaco dil.
Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 95:05
Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 05:95
- Método A2:
- 65 Gradiente lineal del 10 al 100 % de B durante 12 min, con 3 min de tiempo de retención al 100 % de B;

Programa de Gradiente: T/%B: 0/10, 12/100, 15/100, 18/10, 23/10

Visualización UV a 220 y 254 nm;

Waters Xbridge Phenyl (4,6 x 150 mm, 3,5u)

Caudal: 1 ml/min

5 Tampón: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua, a pH ajustado a 2,5 con amoníaco dil.

Fase móvil A: Tampón: Acetonitrilo: 95:05

Fase móvil B: Tampón: Acetonitrilo: 05:95

Método A3:

10

Gradiente lineal del 10 al 100 % de B durante 12 min, con 8 min de tiempo de retención al 100 % de B;

Programa de Gradiente: Tiempo (min)/% de B: 0/10, 12/100, 20/100, 23/10, 26/10

Visualización UV a 220 y 254 nm;

Waters Xbridge Phenyl (4,6 x 150 mm, 3,5u)

15 Caudal: 1,0 ml/min;

Fase móvil A: Bicarbonato amónico 10 mM en agua, a pH ajustado a 9,5 con amoníaco dil.

Fase móvil B: Metanol

Método A4:

20

Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 10 min, con 5 min de retención al 100 % de B;

Visualización UV a 220 nm;

Columna: X-bridge fenilo 4,6 x 150 mm;

Caudal: 1 ml/min;

25 Disolvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo;

Disolvente B: 0,1 % de ácido trifluoroacético, 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua.

Los espectros de RMN ¹H se obtuvieron con espectrómetros de transformada JEOL FOURIER® que funcionan a las frecuencias siguientes: RMN ¹H: 400 MHz (Bruker o JEOL) o 500 MHz (JEOL). RMN ¹³C: 100 MHz (Bruker o JEOL).

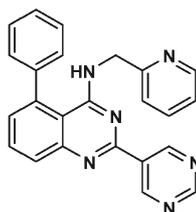
30 Los datos de espectros se exponen en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm a campo bajo de un patrón interno de tetrametilsilano (unidades δ, tetrametilsilano= 0 ppm) y/o en referencia a los picos de disolvente, que en los espectros de RMN ¹H aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD y 7,24 ppm para CHCl₃, y que en los espectros de RMN ¹³C aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CDCl₃.

35 Todos los espectros de RMN ¹³C se desacoplaron de protones.

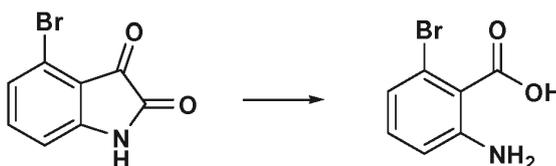
EJEMPLO 1 (referencia)

40

5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina



Etapa 1. Preparación de ácido 2-amino-6-bromobenzoico



45

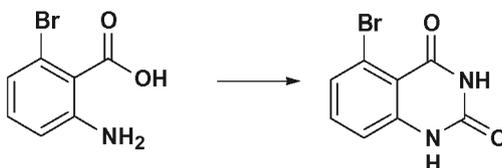
A 4-bromoindolin-2,3-diona (8,94 g, 39,6 mmol) se le añadió hidróxido sódico 1,0 M (40 ml, 120 mmol) para dar una mezcla de color pardo oscuro. La mezcla se calentó hasta 80 °C, después, lentamente se añadió peróxido de hidrógeno al 20 % (9 ml, 88 mmol) durante 15 min (precaución: tras la adición del reactivo se observó una fuerte reacción exotérmica). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta ~ 10 °C y después se concentró hasta un residuo. Con precaución se añadió HCl hasta que el pH de la mezcla fue 4-5. Una vez con el pH prescrito, la mezcla se concentró después hasta sequedad y se añadió

50

MeOH (150 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min y después se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad y se secó al vacío durante 14 h, para producir ácido 2-amino-6-bromobenzoico (9,18 g) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,72 (1 H, t, J= 7,91 Hz), 6,60 (1 H, dd, J= 7,78, 1,00 Hz), 6,52 (1 H, dd, J= 7,91, 1,13 Hz). CLEM Método D: tiempo de retención 0,68 min [M+1] 200,0.

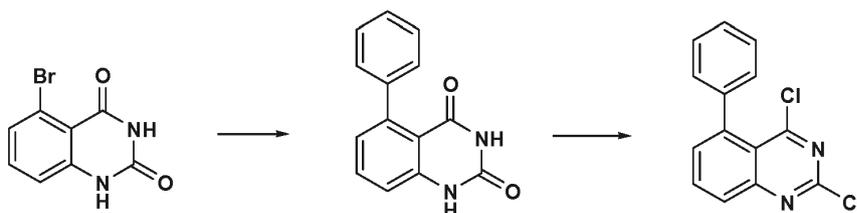
5

Etapa 2. Preparación de 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



- 10 El ácido 2-amino-6-bromobenzoico (2,97 g, 13,7 mmol) se suspendió en una mezcla de agua (100 ml) y ácido acético (1,5 ml) a 35 °C después lentamente se añadió a la mezcla una suspensión de cianato sódico (2,23 g, 34,4 mmol) en 10 ml de agua. Tras la finalización de la adición, la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 30 min y después lentamente se añadieron a la mezcla pastillas de hidróxido sódico (24,7 g, 619 mmol) para producir un precipitado espeso. La mezcla se enfrió hasta 5 °C en un baño de hielo y el pH de la suspensión se ajustó a 4 usando HCl
- 15 concentrado. Una vez al pH prescrito, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío al tiempo que se calentaba a 100 °C, para dar 5-bromo-1H-quinazolin-2,4-diona (1,91 g) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,30 (1 H, s a), 11,26 (1 H, s a), 7,43 - 7,48 (1 H, m), 7,40 (1 H, dd, J=7,78, 1,25 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=7,91, 1,13 Hz).

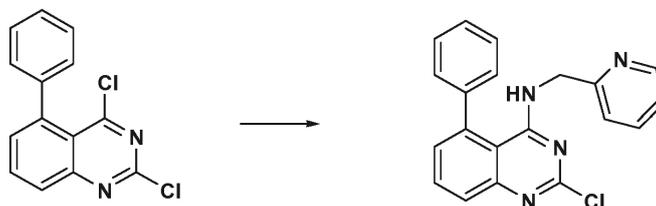
20 Etapa 3. Preparación de 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina



- 25 Véase J. Med. Chem., 50(7):1675 (2007), 76759-011. A una mezcla de 5-bromoquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (900 mg, 3,73 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (216 mg, 0,187 mmol) en DME (90 ml) se le añadió ácido fenilborónico (683 mg, 5,60 mmol), seguido de una solución de bicarbonato sódico (941 mg, 11,2 mmol) en agua (30 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 40 h. Al final de este periodo se retiró el disolvente orgánico a presión reducida. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se concentró a presión reducida en MeOH/DCM para retirar el agua, para
- 30 producir 5-fenilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido de color blanquizco. La 5-fenilquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (9,64 g, 40,4 mmol) se añadió a POCl₃ (75 ml, 810 mmol) seguido de PhN(CH₃)₂ (10,3 ml, 81,0 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (105 °C), en el que se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la TA. Una vez a la temperatura prescrita, la
- 35 mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM y, después, se inactivó mediante la adición de solución de K₃PO₄ 1 M fría. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ISCO (columna de 330 g) usando hexanos/EtOAc (0-25 % durante 20 min, caudal 100 ml/min) para dar 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (7,11 g, rendimiento 63,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,04 (1 H, m) 7,96 (1 H, m) 7,59 (1 H, dd, J= 7,28, 1,25 Hz) 7,45 (3 H, dd, J= 5,02, 1,76 Hz) 7,32 (2 H, m).

40

Etapa 4. Preparación de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



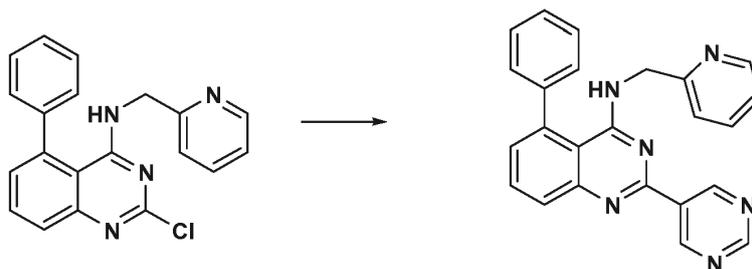
- 45 El compuesto 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (1,38 g, 5,03 mmol) se disolvió en THF (80 ml) y gota a gota se añadió

trietilamina (1,33 ml, 9,56 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y, después, gota a gota se añadió piridin-2-ilmetanamina (0,57 ml, 5,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 14 horas. Después de ese tiempo, la mezcla se filtró a través de una fritada de vidrio de porosidad media, se concentró hasta sequedad a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna ISCO ultrarrápida (columna en gel de sílice de 80 g) eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexano durante 30 min proporcionando 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,32 g, 75 %). CLEM Método A [M+1] observado 347,1. Método B HPLC: Pureza 99,1 %

5

10

Etapa 5. Ejemplo 1



Los compuestos 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (225 mg, 0,649 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (121 mg, 0,973 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg, 0,032 mmol) se combinaron en un tubo microondas que se cerró herméticamente, evacuó y, después, se rellenó con argón. En argón, a la mezcla de reacción se le añadieron dioxano (1 ml) previamente desgasificado y una solución de carbonato sódico (0,33 ml, 0,330 mmol) en agua (0,33 ml). La mezcla resultante se calentó en radiación con microondas hasta 100 °C, donde se mantuvo durante 60 min. Después de este tiempo se le añadieron ácido pirimidin-5-ilborónico (91 mg, 0,7773 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (17 mg, 0,024 mmol) adicionales. Tras la finalización de la adición, la mezcla resultante se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 40 min y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, a la que se agitó durante 14 min. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de cada uno de agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante ISCO (columna en 40 g de gel de sílice) eluyendo con 0-5 % de MeOH durante 15 min y después con 5 % de MeOH durante 10 min, para producir el Ejemplo 1 (212 mg, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 4,74 (d, J= 4,27 Hz, 2 H) 6,73 - 6,81 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 5 H) 7,58 (dt, J= 7,72, 1,88 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J= 8,28, 7,28 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J= 8,28, 1,25 Hz, 1 H) 8,23 - 8,26 (m, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 9,78 (s, 2 H). CLEM Procedimiento D: tiempo de retención 0,76 min, [M+1] = 391; HPLC Procedimiento B: pureza 99 %, tiempo de retención 5,6 min.

20

25

30

Como alternativa, el Ejemplo 1 se puede sintetizar como sigue a continuación:

35

Etapa 1. Preparación de pirimidin-5-carbimidato de metilo

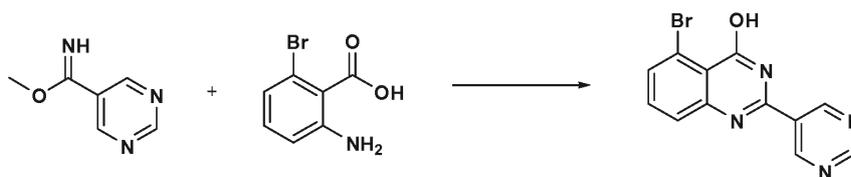


40

A una suspensión agitada de 5-cianopirimidina (5,0 g, 47 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió un 25 % en peso de metóxido sódico en metanol (1,2 g, 23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h en atmósfera de nitrógeno y después gota a gota se añadió ácido acético (2,72 ml, 47 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h y después se evaporó a presión reducida para retirar el metanol y producir un residuo. El residuo se disolvió en éter (150 ml) y los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir pirimidin-5-carbimidato de metilo (4,9 g, rendimiento del 75 %). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,83 (s, 3H); 9,18 (s, 2H); 9,30 (s, 1H); 9,54 (s, 1H). ES-EM: [M⁺+1] = 138.

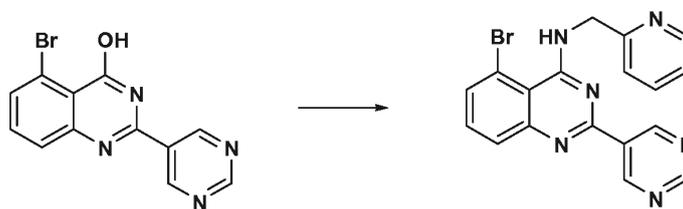
45

Etapa 2. Preparación de 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol



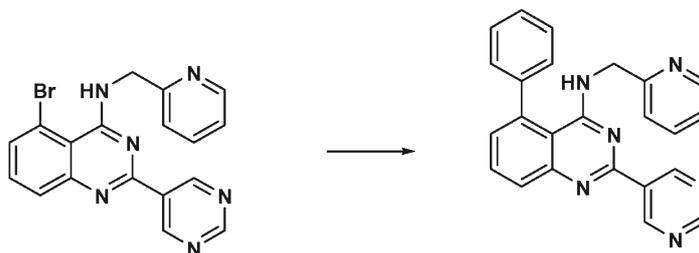
A una suspensión agitada de pirimidin-5-carbimato de metilo (2,00 g, 14,5 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió ácido 2-amino-6-bromobenzoico (3,1 g, 14,5 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante el cual se agitó durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Al final de este periodo, se añadió gota a gota ácido acético (2,73 ml, 47 mmol). Tras la finalización de la adición, el metanol se evaporó a presión reducida para producir un residuo. El residuo se trituró con éter (100 ml), acetato de etilo (50 ml) y el sólido resultante se secó para producir 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (1,2 g, 27 %) en forma de un sólido de color blanquizco. Se usó el producto en bruto sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,64 (dd, *J* = 7,2 Hz, 8,4 Hz, 1H); 7,73-7,75 (m, 2H); 9,35 (s, 1H); 9,46 (s, 2H); 12,9 (s a, 1H). ES-EM: [M⁺+1] = 303 y [M⁺+3] = 305.

Etapa 3. Preparación de 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina



A una suspensión agitada de 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (2,0 g, 6,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió diisopropiletilamina (3,4 ml, 19 mmol), seguido de PyBroP (3,7 g, 7,9 mmol). Después de 5 min agitando a temperatura ambiente, a la reacción se le añadió 2-aminometilpiridina (1,0 ml, 9,8 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y a esa temperatura se agitó durante 2 h (tiempo durante el cual la reacción se convirtió en una solución transparente). Al finalizar de este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua fría y, después, se extrajo en una mezcla de acetato de etilo y hexano al 50 % (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron, se concentraron, se purificaron mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexanos como eluyente para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante trituración con acetato de etilo y hexano, para producir 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina (0,5 g, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,07 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,53 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 7,71-7,73 (m, 2H); 7,86 (dd, *J* = 0,8 Hz, 8,4 Hz, 1H); 8,65 (d, *J* = 4 Hz, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,38 (s a, 1H); 9,75 (s, 2H). ES-EM: [M⁺+1] = 393 y [M⁺+3] = 395.

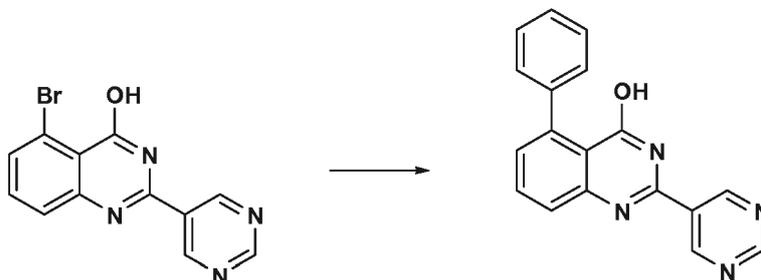
Etapa 4. Ejemplo 1



Una suspensión agitada de 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina (1,0 g, 2,5 mmol), ácido fenilborónico (0,46 g, 3,8 mmol) y carbonato potásico (1,0 g, 7,6 mmol) en dimetoxietano-agua (3-1, 10 ml) se desgasificó y se cargó con *tetra*quistrifenilfosfeno de paladio (0,14 g, 0,12 mmol). Después, la mezcla se calentó hasta 90 °C, en la que se agitó durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan y después se concentraron para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando cloroformo y metanol (95:5) como sistema disolvente para producir el Ejemplo 1 (40 mg, rendimiento del 4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); 7,27 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,41-7,56 (m, 5H); 7,66-7,79 (m, 4H); 7,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 8,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 9,23 (s, 1H); 9,32 (t, *J* = 6 Hz, 1H); 9,40 (s, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,67 min, [M+1] = 391. HPLC Método B: pureza 99 %, tiempo de retención 8,5 min.

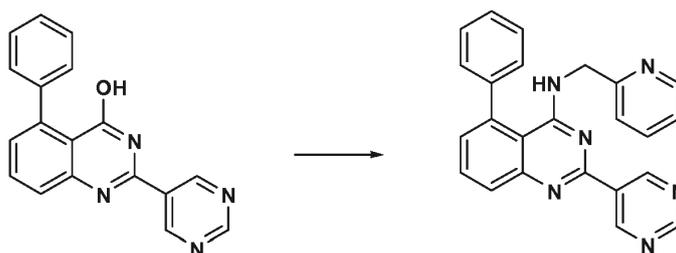
El Ejemplo 1 también puede sintetizarse como sigue a continuación:

Etapa 1. Preparación de 5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol



- 5 Una suspensión agitada de 5-bromo-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (2,0 g, 6,6 mmol), ácido fenilborónico (1,2 g, 9,9 mmol) y una solución de carbonato potásico (2,6 g, 19,8 mmol) en dimetoxietano y agua (3:1, 15 ml) se desgasificó y se cargó con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio (0,24 g, 0,33 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se concentró para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando 2 % de metanol en diclorometano como eluyente, para producir 5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol (800 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,29-7,40 (m, 6H); 7,79-7,87 (m, 4H); 9,37 (s, 1H); 9,45 (s, 2H); 12,59 (s a, 1H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,68 min [M+1] 301.

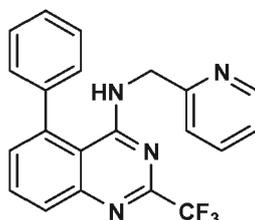
15 Etapa 2: Ejemplo 1



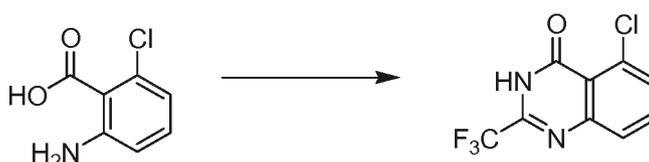
- 20 Posteriormente el 5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol se convirtió en el Ejemplo 1 utilizando los reactivos y las condiciones descritos para la preparación de 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ol en la etapa 3 anterior.

EJEMPLO 2 (referencia)

- 25 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-ol



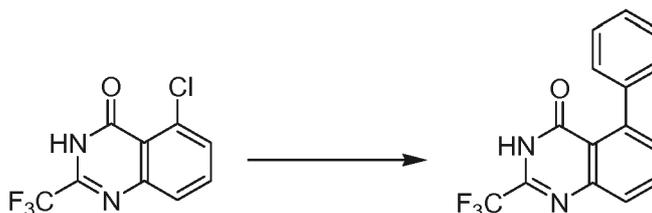
30 Etapa 1. Preparación de 5-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



Véase la patente de EE. UU. n.º 3.843.791. A una solución de ácido 2-amino-clorobenzoico (1,91 g, 11,13 mmol) en

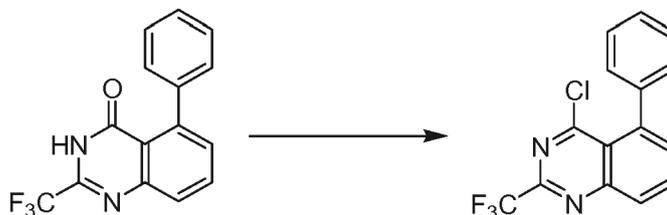
una mezcla de cloroformo (22 ml) y piridina seca (1,5 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido trifluoroacético (3,52 ml, 24,94 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo donde se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para producir un material en bruto. El material en bruto se disolvió en cloroformo (22 ml), se saturó con gas de amonio y después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y el sólido resultante se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 2-15 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 5-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona (1,3 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 10,23 (1 H, s a), 7,71 – 7,82 (2 H, m), 7,64 (1 H, d, J= 7,15 Hz). CLEM Método A: tiempo de retención 0,65 min [M+1] = 250.

Etapa 2. Preparación de 5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



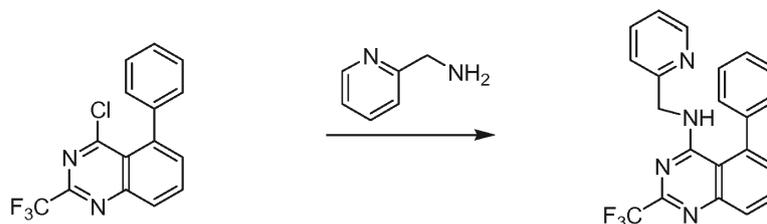
Los compuestos acetato de paladio (II) (19 mg, 0,085 mmol), fluoruro potásico (498 mg, 8,57 mmol), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (51,1 mg, 0,171 mmol) y ácido fenilborónico (522 mg, 4,27 mmol) se combinaron en un vial de microondas en una atmósfera de argón. Se añadió una solución de 5-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona (710 mg, 2,86 mmol) en THF seco (9 ml) y la mezcla se calentó en el microondas a 100 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (25 ml) y NaCl saturado (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto (968 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Preparación de 4-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolina



Al material en bruto de la Etapa 2, Ejemplo 3, se le añadieron oxiclورو fosforoso (2,86 ml, 307 mmol) y N,N-dimetilanilina (425 µl, 3,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C donde se agitó durante 10 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, los disolventes se retiraron a presión reducida para producir un residuo, que después se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución de diclorometano se añadió a 50 ml de una solución de KH₂PO₄ 1,5 M. Tras la finalización de la adición, el diclorometano se retiró a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, para producir un segundo residuo. El segundo residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 100 % de DCM para producir 4-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolina (612 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,27 (1 H, d, J= 8,53 Hz), 8,07 (1 H, t, J= 7,78 Hz), 7,75 (1 H, d, J= 7,03 Hz), 7,42 - 7,54 (3 H, m), 7,29 - 7,38 (2 H, m). CLEM Método D: tiempo de retención 1,07 min [M+1] = 309.

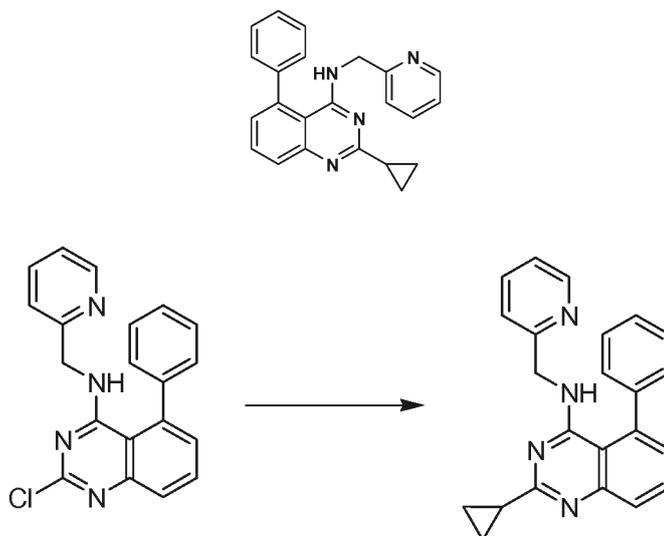
Etapa 4. Ejemplo 2



- 5 A una solución de 4-cloro-5-fenil-2-(trifluorometil)quinazolina (200 mg, 0,648 mmol) en THF (15 ml) se le añadió trietilamina (0,172 ml, 1,231 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó y se añadió piridin-2-ilmetanamina (0,080 ml, 0,777 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 0-75 % de acetato de etilo/hexanos para producir el
- 10 Ejemplo 2 (217 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,20 (1 H, d, *J*= 4,55 Hz), 7,99 (1 H, d, *J*= 8,34 Hz), 7,78 (1 H, t, *J*= 7,71 Hz), 7,59 (1 H, t, *J*= 7,58 Hz), 7,42 - 7,54 (5 H, m), 7,35 (1 H, d, *J*= 7,33 Hz), 7,03 - 7,22 (3 H, m), 4,69 (2 H, d, *J*= 4,04 Hz). CLEM Método D: tiempo de retención 0,90 min [M+1] = 381.

15 EJEMPLO 3 (referencia)

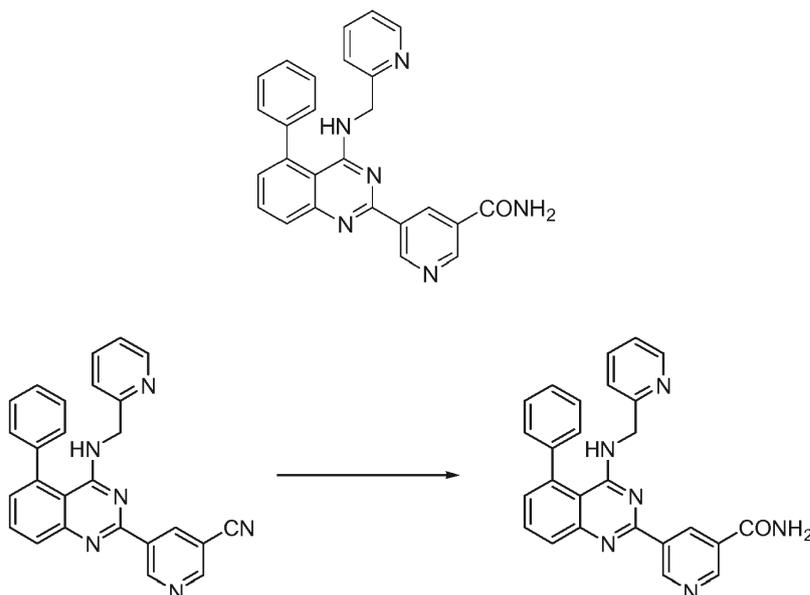
2-ciclopropil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina



- A una mezcla de bromuro de zinc (64,9 mg, 0,288 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (5,89 mg, 7,21 μmol) se le añadió THF anhidro (0,3 ml). Tras la finalización de la adición, la
- 25 mezcla se enfrió hasta -78 °C. Una vez a la temperatura prescrita, se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (0,288 ml, 0,144 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. Al finalizar este periodo, se añadió una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (50 mg, 0,144 mmol) en THF anhidro (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, a la que se agitó durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado (5 ml) y la
- 30 capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las porciones orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (YMC Sunfire 5u C18 30x100 mm, Fase móvil A: 10 % de MeOH – 90 % de H₂O – 0,1 % de TFA, Fase móvil B: 90 % de MeOH – 10 % de H₂O – 0,1 % de TFA, 20-100 % de B durante 10 min, 100 % B durante 2 min) para producir el Ejemplo 3 (3,73 mg, rendimiento del 7 %) en
- 35 forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) ppm 8,27 - 8,30 (1 H, m), 7,77 (1 H, dd, *J*= 8,46, 0,88 Hz), 7,63 (1 H, dd, *J*= 8,34, 7,07 Hz), 7,56 (1 H, td, *J*= 7,71, 1,77 Hz), 7,41 - 7,48 (5 H, m), 7,04 - 7,15 (3 H, m), 6,30 (1 H, s a), 4,57 (2 H, d, *J*= 4,55 Hz), 2,11 - 2,20 (1 H, m), 1,10 - 1,16 (2 H, m), 0,92 - 0,98 (2 H, m). CLEM Método D: tiempo de retención 0,76 min [M+1] = 353.

40 EJEMPLO 6

5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinamida



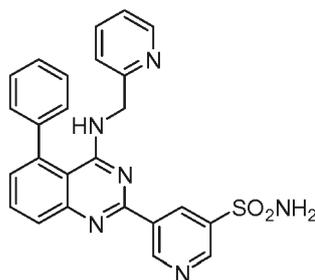
5

A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinonitrilo (preparado de un modo similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, 200 mg, 0,48 mmol) en THF (5 ml) lentamente se le añadió una solución de hidróxido sódico (77 mg, 1,92 mmol) en H₂O (2 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió 30 % de H₂O₂ (0,2 ml, 1,92 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, a la que se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró y purificó mediante TLC preparativa usando 5 % de cloroformo en metanol, para proporcionar el Ejemplo 6 (50 mg) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,18-9,15 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95-7,93 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,88-7,84 (dt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,76-7,71 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,37-7,31 (dd, J = 13,6, 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,39 min [M+1] = 433,0. Método B HPLC: pureza 97,9 %, tiempo de retención 8,06 min.

EJEMPLO 7

20

5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida



25 Etapa 1. Preparación de 5-bromopiridin-3-sulfonamida



Véase también las publicaciones de EE. UU. n.º 2006/217387 y n.º 2006/375834, y J. Org. Chem., 54:389 (1989). Una mezcla de ácido piridin-3-sulfónico (10,3 g, 64,8 mmol), pentacloruro de fósforo (20,82 g, 100 mmol) y oxicluro de fósforo (10 ml, 109 mmol) se calentó hasta reflujo en el que se agitó durante 4 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción

30

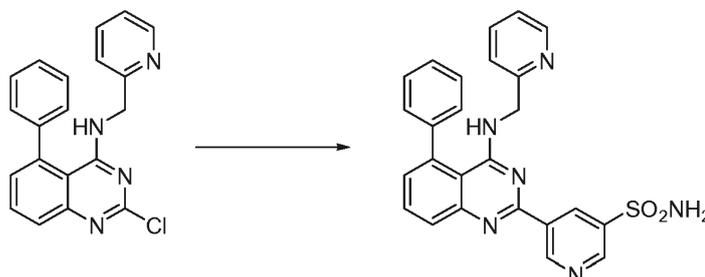
se evaporó hasta sequedad a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se trató con bromo (6,00 ml, 116 mmol) y después se calentó hasta reflujo, al que se agitó durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y después, lentamente, se añadió una solución saturada de NH₄OH en H₂O (40 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, momento en el que se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con hexano para proporcionar 5-bromopiridin-3-sulfonamida (6,0 g) en forma de un sólido de color blancuzco. El producto se usó sin purificación adicional. CLEM Método Q: tiempo de retención 0,75 min [M+1] = 237,0.

Etapa 2. Preparación de éster de pinacol de ácido piridin-3-sulfonamida-5-ilborónico



Véase también los documentos WO2008/150827 A1 y WO2008/144463. Una mezcla de 5-bromopiridin-3-sulfonamida (1,5 g, 6,33 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,41 g, 9,5 mmol) y acetato potásico (1,86 g, 19,0 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, después se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (232 mg, 0,317 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 45 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando éster de pinacol de ácido piridin-3-sulfonamida-5-ilborónico (740 mg) en forma de un sólido de color pardo. El producto se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,56-7,74 (s a, 2H), 1,17 (s, 12H).

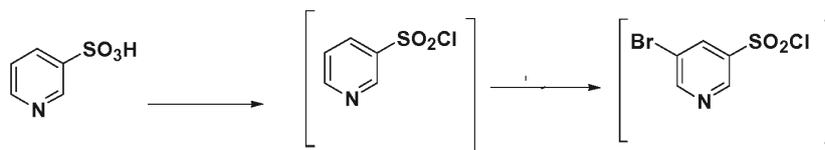
Etapa 3. Ejemplo 7



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (150 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1 ml) en nitrógeno se le añadió éster de pinacol de ácido piridin-3-sulfonamida-5-ilborónico (185 mg, 0,65 mmol) y carbonato potásico (119 mg, 0,86 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (31 mg, 0,043 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Tras este tiempo, la mezcla se calentó a 90 °C, temperatura a la cual se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante TLC preparativa usando 5 % de metanol en diclorometano para proporcionar el Ejemplo 7 (50 mg) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,72 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 2H). CLEM Método Q: tiempo de retención 1,39 min [M+1] = 469,0. Método B HPLC: pureza 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

Como alternativa, el Ejemplo 7 puede sintetizarse como sigue a continuación:

Etapa 1. Preparación de cloruro de 5-bromo-piridin-3-sulfonilo



- 5 Se añadieron los compuestos PCl_5 (2,95 Kg, 14,16 moles) y POCl_3 (2,45 Kg, 15,98 moles) en ácido piridin-3-sulfónico (1,5 kg, 9,42 mol) en un matraz RB de 10 l equipado con un agitador mecánico en atmósfera inerte. La masa de reacción se calentó hasta 120-125 °C, temperatura a la cual se agitó durante 18 h. Tras este tiempo, la progresión de la reacción se siguió mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. El exceso de POCl_3 se retiró al vacío para producir un residuo. El residuo se enfrió hasta TA y se añadió bromo (1,2 kg, 7,5 moles). Tras la finalización de la adición, la mezcla resultante se calentó hasta 120-125 °C donde se agitó durante 5 h. Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la TA y después se vertió en agua helada (10 l) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (10,5 l x 2). Los extractos de DCM se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para producir el producto en bruto (1,8 kg, rendimiento del 74,4 %).

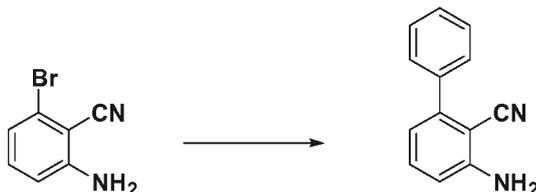
Etapa 2. Preparación de 5-bromo-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida

- 20 El cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo bruto de la etapa 1 anterior se disolvió en THF (14 l, 8 vol) y después se transfirió a un matraz RB de 20 l equipado con un agitador mecánico en atmósfera inerte. La solución se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió *tert*-butil-amina (1,95 kg, 26,66 moles) a 0-5 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la TA, momento en el que se agitó durante 2 h. Al finalizar este periodo, se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. El disolvente se evaporó al vacío para producir un residuo espeso. El residuo se disolvió en acetato de etilo (18 l, 12 vol). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (9 l, 5 vol.) y después se concentró al vacío para producir un residuo. Se añadieron hexanos (9 l, 5 vol.) al residuo y el producto precipitó y se recogió mediante filtración, para producir un sólido de color amarillo fluyente (1,5 kg, rendimiento global del 54,28 %). RMN ^1H (DMSO- D_6 , 400 MHz, δ ppm); 8,99 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,29 (t, $J = 2$ Hz, 1H). $[\text{M}^++1] = 293$.

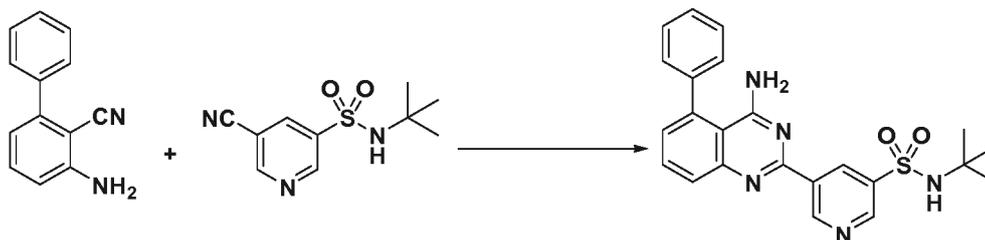
Etapa 3. Preparación de 5-bromo-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida

- 35 El compuesto 5-bromo-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida (1,5 kg, 5,11 moles) se disolvió en dimetilformamida (7,5 l, 5 vol.) y la solución se añadió a un reactor revestido de vidrio de 20 l equipado con un agitador mecánico. La solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron trihidrato de ferrocianuro potásico (867 g, 2,05 moles), carbonato sódico (1,08 kg, 10,189 moles), yoduro de cobre (I) (73,2 g, 0,374 moles) y dicloro-bis(trifenilfosfina) de paladio (II) (71,6 g, 0,102 moles). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 120-125 °C donde se agitó durante 4 h. Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y después se filtró a través de un lecho de celite. Se añadió agua (18 l, 12 vol.) al filtrado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (7,5 l x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y después se concentraron para producir un residuo espeso. Se añadieron hexanos (7,5 l, 5 vol.) al residuo. El producto se precipitó y se recogió mediante filtración, para producir un sólido de color amarillo fluyente (1,0 kg, rendimiento del 82,8 %, pureza del 89 % mediante HPLC). RMN ^1H (DMSO- D_6 , 400 MHz, δ ppm); 9,21 – 9,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 8,70-8,71 (m, 1H), 7,98 (s, 1H). $[\text{M}^++1] = 239,2$.

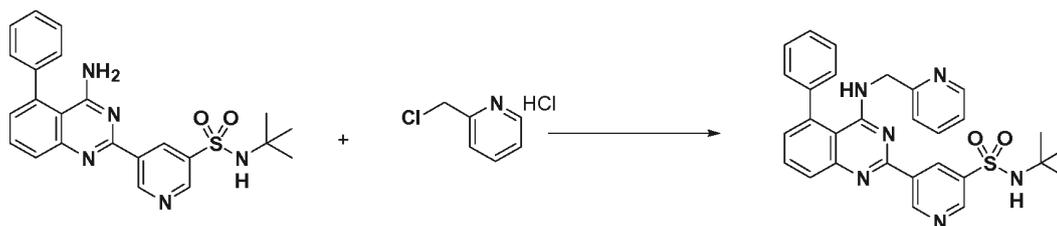
Etapa 4. Preparación de 3-aminofenil-2-carbonitrilo



- 5 A un reactor de 20 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se le añadieron 2-amino-6-bromobenzonitrilo (1,0 kg, 5,07 moles) y tolueno (10 l, 10 vol.) en atmósfera inerte. En la solución se añadieron acetato potásico (996 g, 10,16 moles) y ácido fenilborónico (866, 7,10 moles) y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Después de este tiempo, a la mezcla de reacción se le añadieron dicloro-bis(trifenilfosfina) de paladio (II) (17,8 g, 0,025 moles) a TA. La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C, momento en el que se agitó durante 17 h.
- 10 Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se transfirió de nuevo al reactor y se cargó ácido clorhídrico concentrado (~35 %, 2 l, 2 vol.) en el reactor a TA. La sal de HCl del compuesto del título precipitó en la reacción y se recogió mediante filtración. La sal de HCl se transfirió al reactor de 20 l y después se basificó con una solución de NaOH al 10 % (pH 8-9). El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (10 l x 10 vol.). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (5 l, 5 vol.) y, después, el disolvente se evaporó al vacío para producir un residuo. Se añadieron hexanos (5 l, 5 vol.) al residuo a 35-40 °C y la suspensión espesa resultante se enfrió hasta la TA. Una vez a la temperatura prescrita, el producto se recogió mediante filtración para proporcionar un sólido de color amarillo claro (802 g, 81,4 %, 99 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 7,43-7,52 (m, 5H), 7,33-7,37 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,1 (s, 2H). ES-EM: [M⁺+1] = 194,23.
- 20

Etapa 5. Preparación de 5-(4-amino-5-fenilquinazolin-2-il)-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida

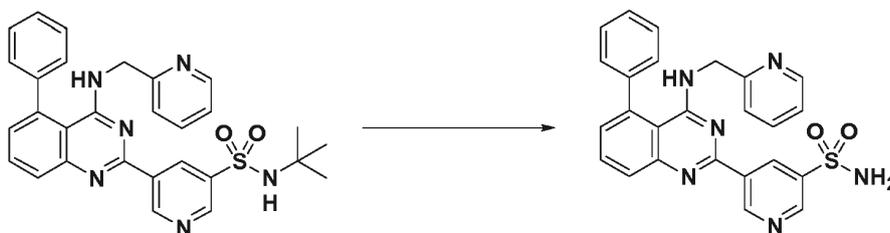
- 25 A un reactor de 20 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se le añadieron 3-aminobifenil-2-carbonitrilo (1028 g, 5,30 moles), 5-bromo-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida (1440 g, 5,55 moles) y 1,4-dioxano (10 l, 10 vol.). A la solución se le añadió, en porciones, *tert*-butóxido sódico (1,275 kg, 12,870 moles) a 20-30 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo donde se agitó durante 2 h. Al finalizar este periodo, se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 30-35 °C y después se vertió en agua (40 l, 40 vol.). La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 l x 2). Las capas de DCM se combinaron, se lavaron con agua (10 l, 10 vol.) y, después, se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó al vacío para producir un residuo. Al residuo se añadió alcohol isopropílico (1,2 l, 1,2 vol.) a 40 °C. La suspensión espesa precipitada resultante se enfrió hasta 10-15 °C y después se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, el precipitado se recogió mediante filtración y se secó a 50 °C durante 16 h, para producir el producto (1,9 kg, rendimiento del 82,9 %, pureza del 99 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 9,72 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,83-7,94 (m, 4H), 7,49-7,60 (m, 5H), 7,31 (d, d J = 6,8 Hz, 1,2 Hz, 1H). ES-EM: [M⁺+1] = 433,53.
- 30
- 35

Etapa 6. Preparación de N-*tert*-butil-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida

- 40 A un matraz RB de 20 l equipado con un agitador mecánico se le añadieron clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (564 g,

3,44 moles) y acetamida de dimetilo (7 l, 7 vol.) en atmósfera inerte. La solución resultante se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió trietilamina (346,3, 3,44 moles) a 0-5 °C. En un matraz 2 aparte RB de 20 l equipado con un agitador mecánico se añadieron 5-(4-amino-5-fenilquinazolin-2-il)-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida (1,0 kg, 2,306 moles) y dimetilacetamida (4 l, 4 vol.). Esta solución se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió *tert*-butóxido sódico (884 g, 9,24 moles) a 0-5 °C. La solución resultante se agitó para realizar la disolución y después se transfirió al matraz 1 RB a 0-5 °C. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h. Al finalizar este periodo, se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La masa de reacción se vertió en agua (60 l, 60 vol.) con agitación. El producto en bruto se recogió mediante filtración y se secó a 60 °C durante 12 h. Después de este tiempo, el material seco se disolvió en THF (20 l, 20 vol.). Tras la disolución, se añadió HCl 6 M en alcohol isopropílico (1 l, 1 vol.) a 20-25 °C. La sal HCl bruta del producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro fluente (920 g, rendimiento del 71 %, pureza del 93 % mediante HPLC). La sal HCl bruta (1,345 kg, 2,56 moles), metanol (6,7 l, 5 vol.) y diclorometano (13,5 l, 10 vol.) se añadieron a un reactor de 20 l revestido con vidrio equipado con un agitador mecánico. La suspensión espesa se agitó durante 20-30 min a 30 °C. Después de este tiempo, el disolvente se destiló hasta 4 vol. Con respecto a la entrada al vacío. La suspensión espesa resultante se enfrió hasta 20-25 °C, momento en el que se agitó durante 2 h. Al finalizar este periodo, la suspensión espesa se filtró y se secó a 50 °C durante 6 h para producir el producto (1,1 kg, rendimiento del 82 %, pureza del 98 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 9,72 (s, 1H), 9,10-9,14 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,92-8,03 (m, 4H), 7,56-7,58 (m, 5H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,1 (s a, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,17 (2, 9H).

20 Etapa 7. Ejemplo 7

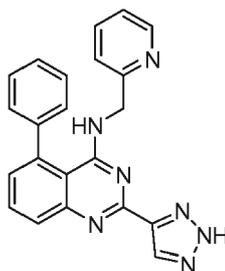


25 En un reactor de 20 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se añadieron *N-tert*-butil-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida (1,0 kg, 1,9 moles) y ácido clorhídrico concentrado (7 l, 7 vol.). La mezcla resultante se calentó hasta 90-100 °C, donde se agitó durante 1 h. Al finalizar este periodo se siguió la progresión de la reacción mediante HPLC, que indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5-10 °C y el pH se ajustó hasta de 1,7 a 2,0 usando una solución de hidróxido sódico acuoso al 12 %. Una vez al pH prescrito, la sal HCl bruta del producto se recogió mediante filtración. En un reactor de 10 l revestido de vidrio equipado con un agitador mecánico se añadieron la torta de filtro de la sal HCl y etanol (5 l, 5 vol.). La mezcla resultante se basificó hasta un pH 7-8 a 20-25 °C usando trietilamina (2,25 kg, 22,23 moles). Una vez al pH prescrito, la mezcla básica se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la base libre del producto se filtró y se lavó con agua (10 l, 10 vol.) seguido de etanol (2 l, 2 vol.). El producto resultante se secó a 50-55 °C durante 8 h para producir el

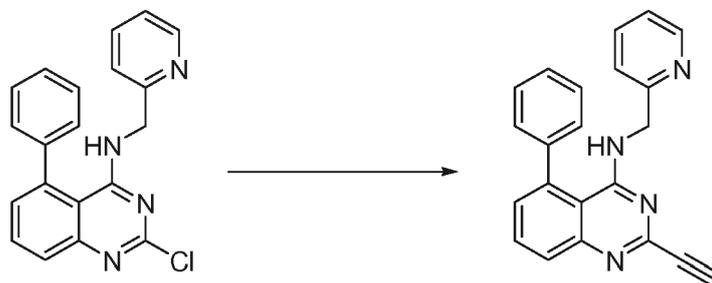
35 Ejemplo 7 (644 g, rendimiento del 72 %, pureza del 99,9 % mediante HPLC). RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz, δ ppm); 9,81 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 9,18 (t, J= 2 Hz, 1H), 9,11 (d, J= 2 Hz, 1H), 8,23 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,92-7,94 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 5H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 (t, J= 4 Hz, 1H), 4,76 (d, J= 4 Hz, 2H). ES-EM: [M⁺+1] = 469.

40 EJEMPLO 8 (referencia)

5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)quinazolin-4-amina

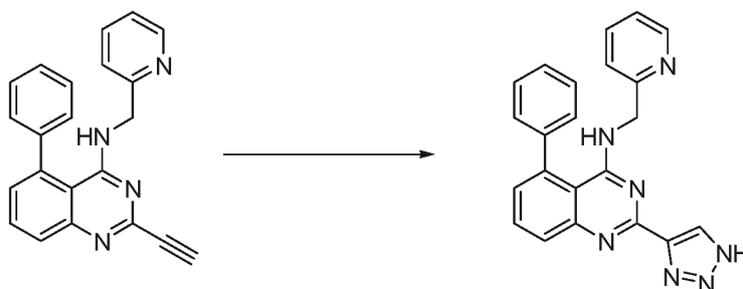


Etapa 1. Preparación de 2-etinil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



- 5 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,0 g, 2,8 mmol) en DMF (10 ml) en nitrógeno se le añadieron trimetilsililacetileno (2,0 ml, 14 mmol), yoduro cúprico (0,11 g, 0,58 mmol) y Et₃N (1,2 ml, 8,4 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfino)paladio (0,20 g, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente hasta 120 °C, temperatura a la cual se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se disolvió en metanol y se saturó con gas amoníaco. La solución saturada se agitó durante 2 h a 0 °C y después se concentró a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo y éter de petróleo, para proporcionar 2-etinil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (650 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,94 (s a, 1H), 4,67 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 1H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,35 min [M+1] = 337,0.

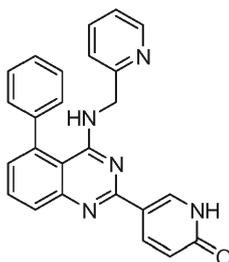
Etapa 2. Ejemplo 8



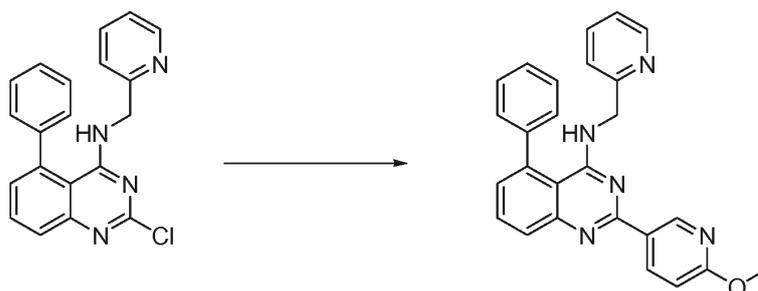
- 25 A una suspensión de 2-etinil-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,17 g, 0,50 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió trimetilsilazida (0,20 ml, 1,5 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente hasta 120 °C donde se mantuvo durante 2 días. Al finalizar este periodo, el tolueno se retiró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se lavó con agua y después se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con cloroformo y metanol (proporción 95:5), para proporcionar el Ejemplo 8 (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,42 (s a, 1H), 8,33 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,49 (m, 5H), 7,31 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,36 min [M+1] = 380,2. Procedimiento B HPLC: pureza del 98,5 %, tiempo de retención 10,03 min.

EJEMPLO 10 (referencia)

40 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1. Preparación de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina

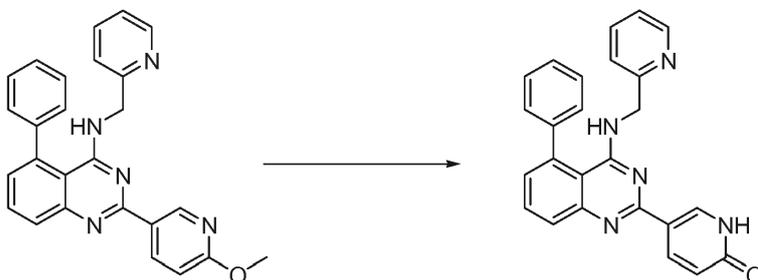


5

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (200 mg, 0,58 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se la añadieron éster de pinacol de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (202 mg, 0,86 mmol) y carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (66 mg, 0,0050 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C, temperatura a la cual se agitó durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y, después, se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 16 % en éter de petróleo, para proporcionar 2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (140 mg) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,70-8,67 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,23-8,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,73-7,69 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 5H), 7,32-7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,95-6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81-6,79 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,72-4,71 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H). CLEM Método S: tiempo de retención 3,96 min [M+1] = 420,2. Método B HPLC: pureza del 98,9 %, tiempo de retención 8,93 min.

20

Etapa 2. Ejemplo 10



25

A una solución de 2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (140 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió lentamente BBr₃ (416 mg, 1,66 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h antes de inactivar mediante la adición de solución acuosa de hidróxido amónico. Después, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el Ejemplo 10 (75 mg) en forma de un sólido de color blancuzco. Condiciones de la HPLC preparativa: Columna: Sunfire C18 (250 x 19 mm), Fase móvil A: 0,1 % de TFA en H₂O, Fase móvil B: CH₃CN, Gradiente: 0 a 40 % de B durante 25 min, 100 % de B durante 10 min, Caudal: 14 ml/min, tiempo de retención: 20,5 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,68 (s, 1H), 8,41-8,38 (dd, *J* = 9,6,

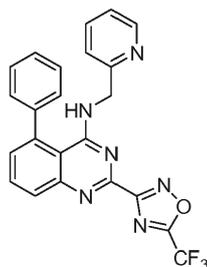
35

2,8 Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,09-7,94 (m, 3H), 7,84-7,79 (dt, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 5H), 7,50-7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33-7,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,62-6,60 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,35 min $[M+1] = 406,2$. Método B HPLC: pureza del 99,2 %, tiempo de retención 10,26 min.

5

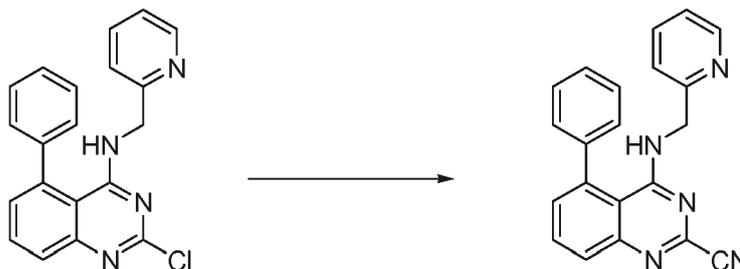
EJEMPLO 11 (referencia)

5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(5-trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)quinazolin-4-amina



10

Etapa 1. Preparación de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbonitrilo



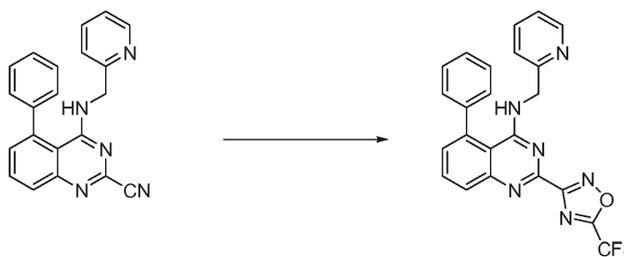
15

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (5,0 g, 14 mmol) en CH_3CN (50 ml) se le añadió cianuro de tetrametilamonio (4,5 g, 29 mmol), seguido de DBU (4,39 g, 28,88 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C donde se agitó durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 28 % en éter de petróleo, para producir 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbonitrilo (2,1 g) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,15-8,14 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,75-7,70 (dt, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 6H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,52 min $[M+1] = 338,2$.

20

25

Etapa 2. Ejemplo 11



30

A una solución de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbonitrilo (150 mg, 0,45 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (62 mg, 0,90 mmol) seguido de Et_3N (125 μl , 0,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, donde se agitó durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se disolvió en THF (5 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió piridina (145 μl , 1,80 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (125 μl , 0,90 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo 36 % en éter de petróleo, para proporcionar el Ejemplo

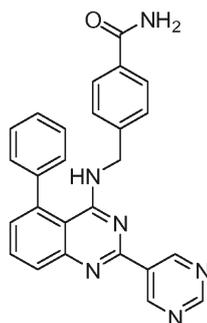
35

11 (65 mg) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,75-7,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 5H), 7,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,68-4,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,71 min [M+1] = 449,0. Método B HPLC: pureza 99,5 %, tiempo de retención 9,66 min.

5

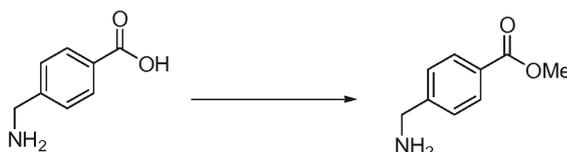
EJEMPLO 12 (referencia)

4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzamida



10

Etapa 1. Preparación de 4-(aminometil)benzoato de metilo

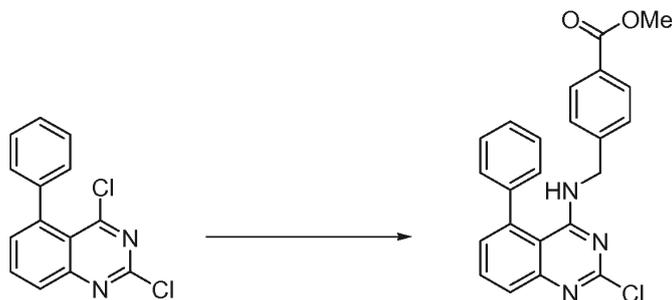


15

A una solución de ácido 4-(aminometil)benzoico (1 g, 7 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió, gota a gota, H₂SO₄ concentrado (1 ml). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C, temperatura a la que se agitó durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y después se neutralizó cuidadosamente con una solución de NaOH al 10 %. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para proporcionar 4-(aminometil)benzoato de metilo (2,5 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método O: tiempo de retención 0,49 min [M+1] = 166,2.

20

25 Etapa 2. Preparación de 4-((2-cloro-5-fenilquinazolin-4-ilamino)-metil)benzoato de metilo

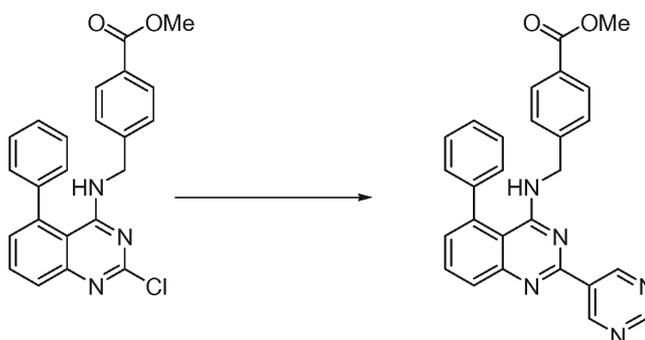


30

A una solución de 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (1 g, 4 mmol) en THF (15 ml) se le añadió diisopropilamina (1,86 ml, 10,9 mmol), seguido de 4-(aminometil)benzoato de metilo (1,10 g, 7,21 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 6 % en éter de petróleo, para proporcionar 4-((2-cloro-5-fenilquinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (600 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,56 (s a, 1H), 4,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H). CLEM Método O: tiempo de retención 2,12 min [M+1] = 404,0. Método B HPLC: pureza 97,8 %, tiempo de retención 18,17 min.

35

Etapa 3. Preparación de 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo



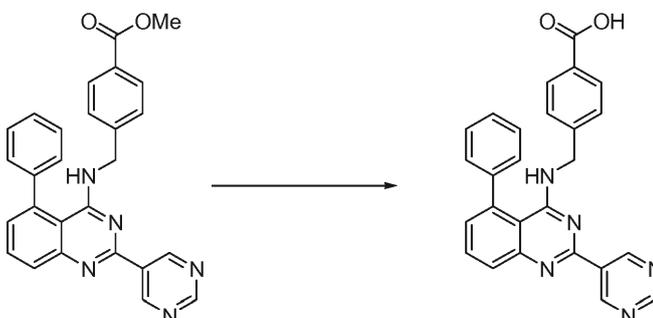
5

A una solución de 4-((2-cloro-5-fenilquinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (550 mg, 1,36 mmol en DMF (16 ml) y H₂O (0,5 ml) en nitrógeno se le añadieron éster de pinacol de ácido pirimidin-5-ilborónico (422 mg, 2,04 mmol) y carbonato potásico (377 mg, 2,72 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (50 mg, 0,068 mmol).

10 Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después hasta 110 °C, donde se agitó durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 5 % de MeOH en CH₂Cl₂, para proporcionar 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (400 mg) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,62 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 4H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,94 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). CLEM (Método C): tiempo de retención 2,15 min [M+1] = 448,2. Método B HPLC: pureza 98,5 %, tiempo de retención 9,81 min.

20

Etapa 4. Preparación de ácido 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoico

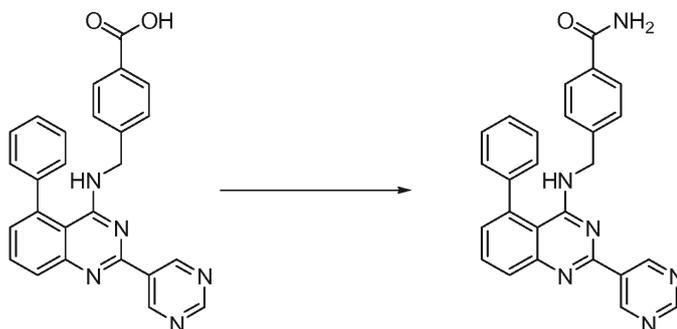


25

A una solución de 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoato de metilo (400 mg, 0,89 mmol) en MeOH-THF-H₂O (6 ml-6 ml-0,5 ml) se le añadió LiOH (112 mg, 2,67 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C, donde se agitó durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el MeOH y el THF y, después, se acidificó cuidadosamente con HCl 1,5 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, para proporcionar ácido 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoico (250 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,87 (s a, 1H), 9,68 (s, 2H), 9,39 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 6H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (s a, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,73 min [M+1] = 434,2. Método B HPLC: pureza 98,1 %, tiempo de retención 8,24 min.

35

Etapa 5. Ejemplo 12



- 5 A una solución de ácido 4-((5-fenil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzoico (75 mg, 0,17 mmol), EDC-HCl (40 mg, 0,21 mmol), y HOBT (28 mg, 0,21 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió diisopropiltilamina (120 μ l, 0,69 mmol) seguida de NH_4Cl (37 mg, 0,69 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La porción orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El
- 10 concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 3 % de MeOH en CH_2Cl_2 para proporcionar el Ejemplo 12 (25 mg) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,65 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,52-7,49 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,49 min [$\text{M}+1$] = 433,2. Método B HPLC: pureza 98,4 %, tiempo de retención 7,52 min.

15 EJEMPLO 16 (referencia)

2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-il)quinazolin-4-amina



- 20 A una suspensión de NaH (13 mg, 0,547 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 3-aminopiridina (26 mg, 0,273 mmol) en THF (2 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Al finalizar este periodo se le añadió una solución de 2,4-dicloro-5-fenilquinazolina (75 mg, 0,273 mmol) en THF (2 ml).
- 25 La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para proporcionar el Ejemplo 16 (15 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,53-8,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (dd, $J = 4,0$, 1,2 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,82-7,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73-7,69 (dt, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,39-7,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,97-6,94 (dd, $J = 7,2$, 4,8 Hz, 1H). CLEM Método M: tiempo de retención 1,73 min [$\text{M}+1$] = 333,2. Método B HPLC: pureza 99,7 %, tiempo de retención 17,30 min.

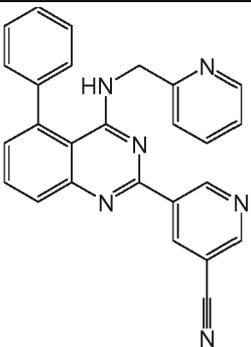
35 EJEMPLOS 21 a 48

- Los Ejemplos 21 a 48 se sintetizaron mediante procedimientos similares descritos anteriormente. Los datos de HPLC/EM para cada compuesto se recogieron usando el procedimiento E y la masa molecular se determinó mediante EM (ES) mediante la fórmula m/z . Tanto el tiempo de retención como los datos de EM para los ejemplos se indican en
- 40 la Tabla 1a, en la que PM = peso molecular.

TABLA 1a

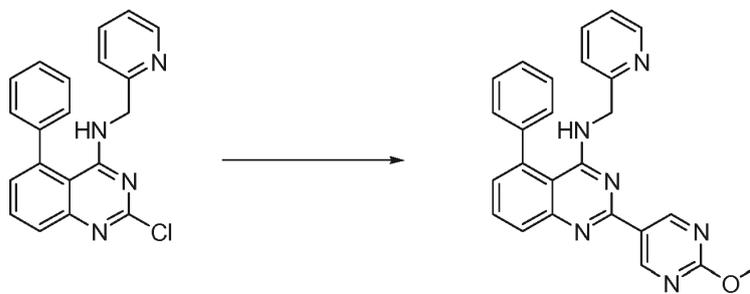
Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
21		389,452	[M+1] 390,3 Tr: 0,73 min	D
29		419,478	[M+1] 420,2 Tr: 1,631 min	N
32		404,467	[M+1] 405,2 Tr: 1,298 min	M
43		461,515	[M+1] 462,2 Tr: 2,138 min	Q
47		414,461	[M+1] 415,2 Tr: 2,036 min	M

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
48		414,461	[M+1] 415,2 Tr: 1,653 min	O

EJEMPLO 62 (referencia)

5 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



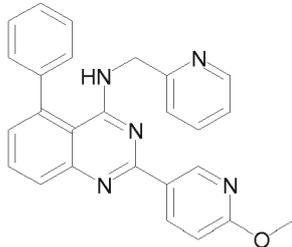
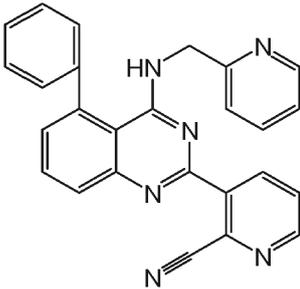
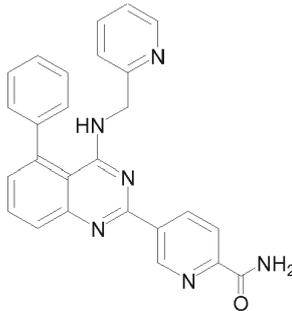
10 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (300 mg, 0,87 mmol) en DMF (20 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se le añadieron ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (199 mg, 1,30 mmol) y carbonato potásico (239 mg, 1,73 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,086 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C, donde se agitó durante 12 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (205 mg) en forma de un sólido de color blancuzco. Condiciones de la HPLC preparativa: Columna: Sunfire C18 (250 x 19 mm), Fase móvil A: 0,1 % de TFA en H₂O, Fase móvil B: CH₃CN, Gradiente: 0 a 40 % de B durante 35 min, 100 % de B durante 10 min, Caudal: 14 ml/min, tiempo de retención: 28 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,50 (s, 2H), 8,27 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,85-7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 5H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 4,83 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H). CLEM Método O: tiempo de retención 1,45 min [M+1] = 421,2. Método B HPLC: pureza 98,7 %, tiempo de retención 5,53 min.

25

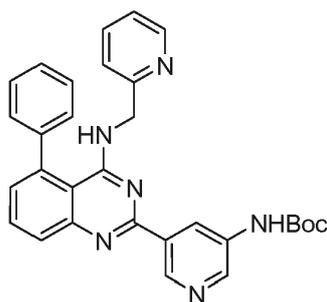
EJEMPLOS 105 a 158

30 Los Ejemplos 105 a 158 se sintetizaron mediante procedimientos similares descritos anteriormente. Los datos de HPLC/EM para cada compuesto se recogieron usando el Método E y la masa molecular se determinó mediante EM (ES) mediante la fórmula m/z. Tanto el tiempo de retención como los datos de EM para los ejemplos se indican en la Tabla 1b, en la que PM = peso molecular.

TABLA 1b

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
105		419,478	[M+1] 420,2 Tr: 3,957 min	R
148		414,461	[M+1] 415,2 Tr: 1,685 min	O
158		432,477	[M+1] 433,0 Tr: 1,455 min	O

EJEMPLO 159

5 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butiloEtapa 1: Preparación de 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

10

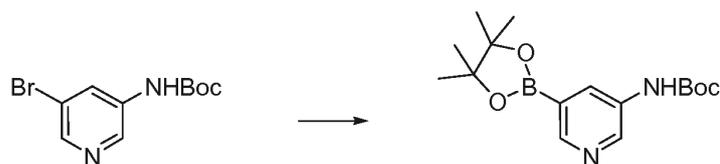
A 5-bromopiridin-3-amina (2,00 g, 11,5 mmol) en THF (25 ml) se le añadió hexametildisilazida sódica (25,4 ml, 25,4 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Lentamente se añadió Boc-anhídrido (2,52 ml, 15,6 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h adicionales a temperatura ambiente. Se añadió HCl 0,1 M (30 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los

15

extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, para proporcionar 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 81 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método 0018: tiempo de retención 1,84 min, [M+1] = 275,0 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,30 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,18 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

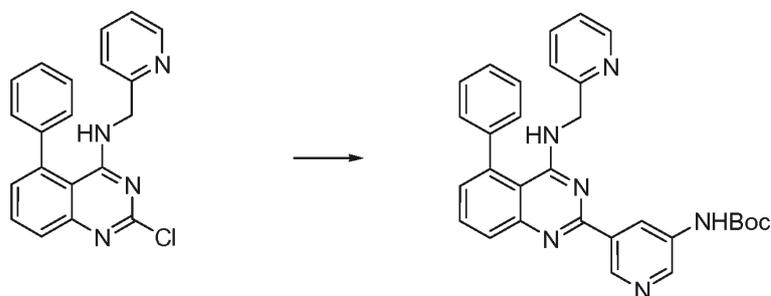
20

Etapa 2: Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



- 5 Una mezcla de 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,82 g, 3,2 mmol) y acetato potásico (0,86 g, 8,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,12 g, 0,1 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. Tras finalizar este periodo, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 45 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,7 g), que se usó sin purificación adicional.

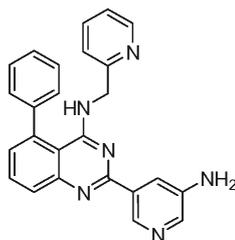
Etapa 3. Ejemplo 159

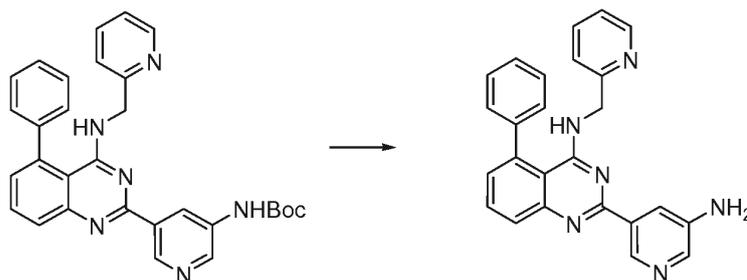


- 15 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,2 g, 3,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2,5 ml) en nitrógeno se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,7 g, 5,3 mmol) y carbonato potásico (1,4 g, 10 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y, después, se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,25 mg, 0,3 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol, para proporcionar el Ejemplo 159 (0,9 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,73 (a s, 1H); 9,25 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,95 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 7,91-7,80 (m, 2H); 7,73 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,39-7,29 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, *J* = 10 Hz); 6,83 (a s, 1H); 4,74 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz); 1,54 (s, 9H). CLEM Método W: tiempo de retención 2,21 min, [M+1] = 505,2; HPLC Método K: pureza 97,7 %, tiempo de retención = 15,80 min.

EJEMPLO 160

- 35 2-(5-aminopirimidin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina





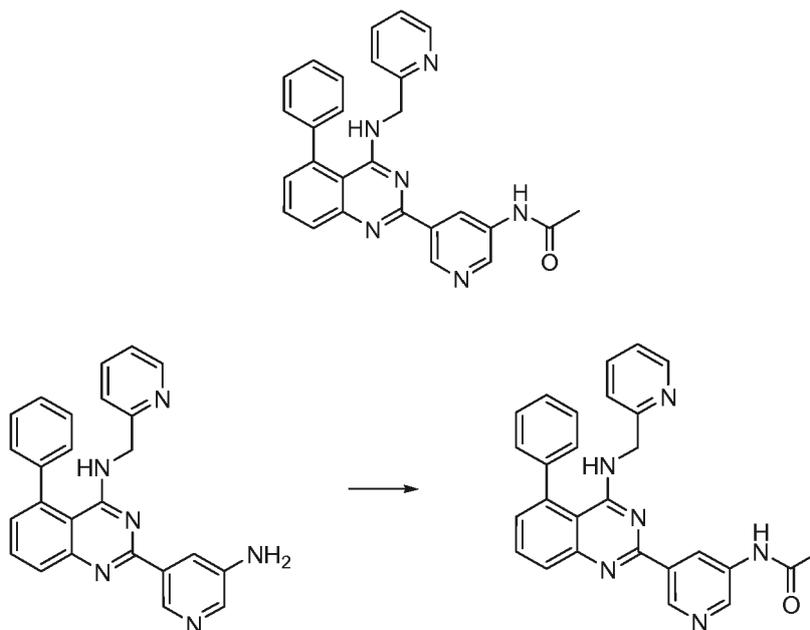
A una solución del ejemplo 159 (750 mg, 1,48 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió HCl 1,5 M en dioxano (1,5 M). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se concentró para producir un residuo.

5 El residuo se purificó mediante combiflash usando 3 % de metanol en DCM, para dar el Ejemplo 160 (560 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 8,04 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,89-7,79 (m, 2H); 7,72 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,62-7,48 (m, 5H); 7,35-7,22 (m, 3H); 6,78 (s, 1H); 5,47 (s, 2H); 4,73 (d, 12H, J = 3,6 Hz); CLEM Método X: tiempo de retención 1,91 min, [M+1] 405,2 HPLC Método A1: pureza 99,3 %, tiempo de retención = 6,84 min.

10

EJEMPLO 161

N-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acetamida

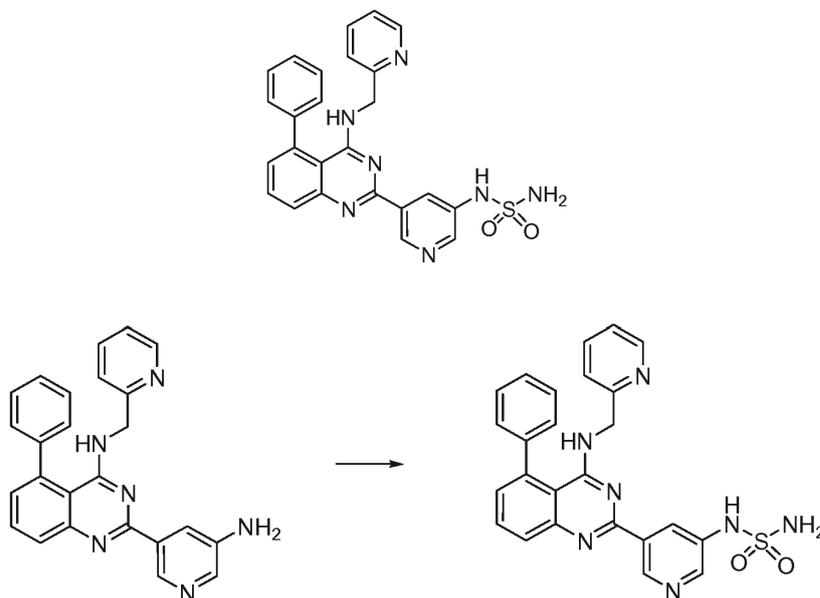


20 A una solución del ejemplo 160 (0,2 g, 0,5 mmol) en acetona (20 ml) se le añadieron cloruro de acetilo (0,2 ml, 0,55 mmol) y carbonato potásico (0,2 g, 1,5 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró, para producir un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc y la porción orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa orgánica se secó y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano/metanol como disolvente para obtener el Ejemplo 161 (180 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,34 (s, 1H); 9,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,96 (d, 2H, J = 5,2 Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 7,93-7,80 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 2,4 Hz, 7,6 Hz); 7,60-7,47 (m, 5H); 7,38-7,28 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 9,2 Hz); 6,85 (s, 1H); 4,74 (d, 2H, J = 4 Hz); 2,13 (s, 3H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,85 min [M+1] = 447,2. HPLC Método A1: pureza del 98,5 %, tiempo de retención = 7,20 min.

30

EJEMPLO 162

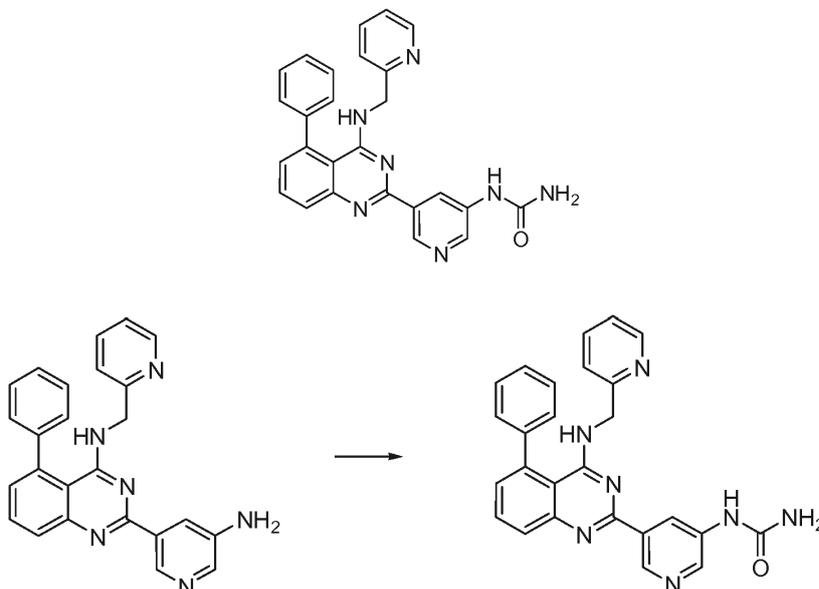
N-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)sulfamida



10 A una solución de clorosulfonilisocianato (0,021 ml, 0,24 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió t-BuOH (0,023 ml, 0,24 mmol) a TA. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después de este tiempo, se añadió TEA (0,05 ml, 0,3 mmol), seguido de una solución del Ejemplo 160 (0,1 g, 0,24 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h adicionales y después se lavó con una solución de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando mezcla de diclorometano/metanol, para producir el Ejemplo 162 (0,040 g, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,88 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,61 (a s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,91-7,80 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, J = 7,6 Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 4H); 7,24 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 6,86 (a t, 1H, J = 3,6 Hz); 4,74 (d, 2H, J = 4 Hz). CLEM Método X: tiempo de retención 1,81 min [M+1] = 484,2. HPLC Método A1: pureza 97,1 %, tiempo de retención = 7,83 min.

20 EJEMPLO 163

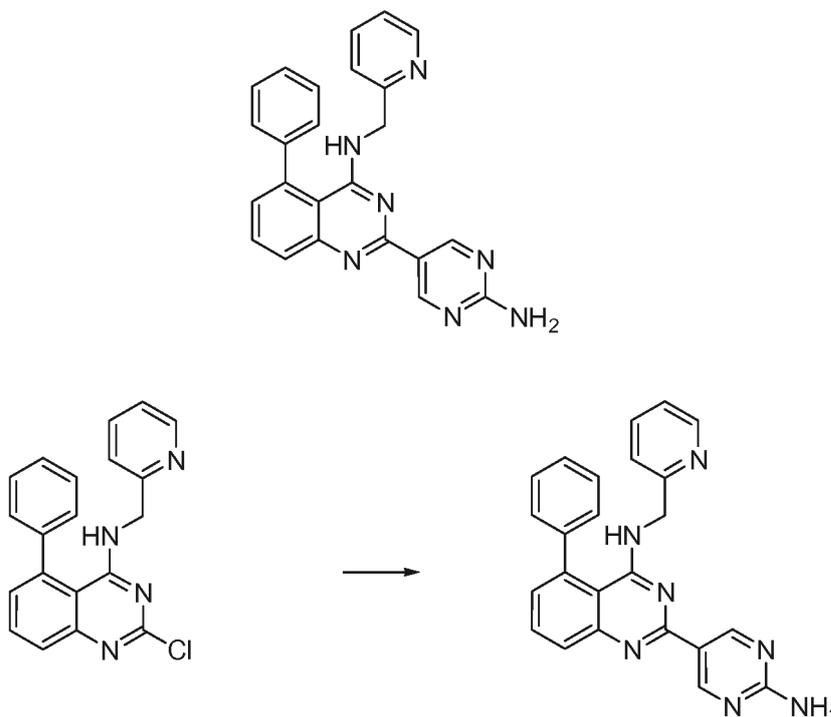
1-(5-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)urea



A una solución del Ejemplo 160 (0,2 g, 0,5 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió clorosulfonilisocianato (0,081 ml, 0,90 mmol). La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se añadieron 2 ml de HCl 1,5 N. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C, temperatura a la que se agitó durante 2 h adicionales. La solución resultante se neutralizó con una solución de Na₂CO₃ saturada y la porción acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa con 5 % de metanol en diclorometano, para producir el Ejemplo 163 (0,040 g, rendimiento del 18 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,19 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 8,24 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 7,90-7,80 (m, 2H); 7,73 (t, 1H, J = 8,4 Hz); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 5,2 Hz); 6,83 (a t, 1H, J = 4 Hz); 6,07 (s a, 2H); 4,74 (d, 2H, J = 4 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,43 min [M+1] = 448,0. HPLC Método A1: pureza 98,8 %, tiempo de retención = 6,95 min.

EJEMPLO 164 (referencia)

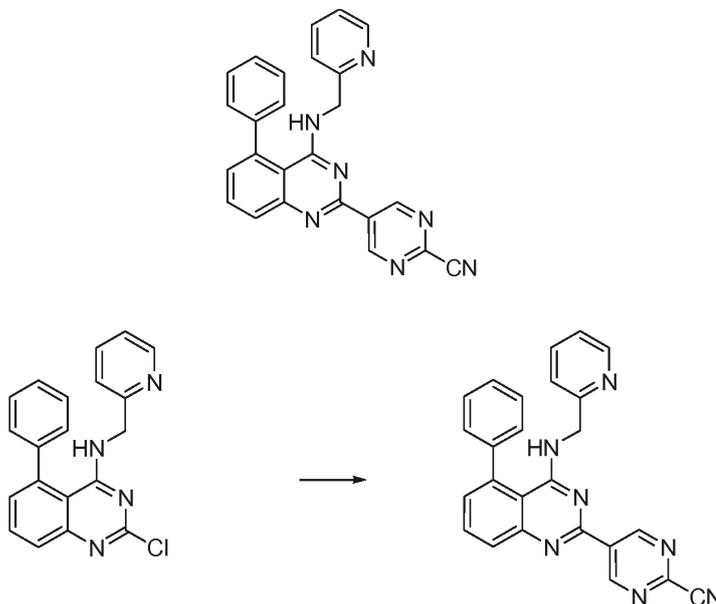
2-(2-aminopirimidin-5-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,7 g, 2,02 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y H₂O (5 ml) en nitrógeno se le añadieron éster de ácido 1-aminopirimidin-5-ilborónico (670 g, 3,03 mmol) y carbonato potásico (0,55 g, 4,04 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,147 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la TA y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para proporcionar el Ejemplo 164 (0,42 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,20 (s, 2H), 8,23 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (a s, 2H), 6,76 (s a, 1H), 4,67 (d, 2H, J = 4,0 Hz); CLEM Método U: tiempo de retención 1,38 min, [M+1] = 406; HPLC Método A1: pureza 99,5 %, tiempo de retención = 6,74 min.

EJEMPLO 165 (referencia)

5-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo



10 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,22 g, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se le añadieron éster de ácido 2-cianopirimidin-5-ilborónico (0,22 g, 0,97 mmol) y carbonato potásico (0,18 g, 1,30 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,048 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Después de este tiempo,

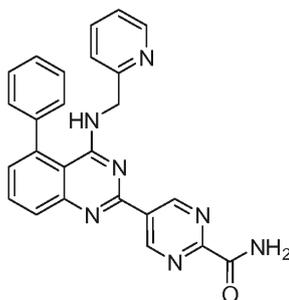
15 la mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para proporcionar el Ejemplo 165 (0,13 g,

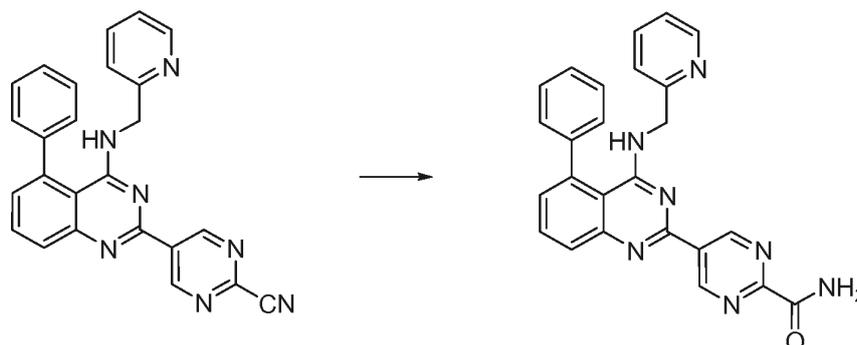
20 rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,86 (s, 2H), 8,22 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,94 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz *J* = 8,4 Hz), 7,89 (dd, 1H, *J* = 3,2 Hz, *J* = 11,2 Hz), 7,74 (dt, 1H, *J* = 1,6 Hz, 8 Hz), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H, *J* = 5,2 Hz, 6,8 Hz), 7,08 (t a, 1H, *J* = 4 Hz), 4,76 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,85 min, [M+1] = 416,0; HPLC Método A4: pureza del 97,6 %, tiempo de retención = 23,30 min.

25

EJEMPLO 166 (referencia)

5-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirimidin-2-carboxamida

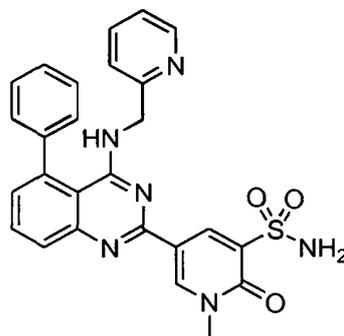




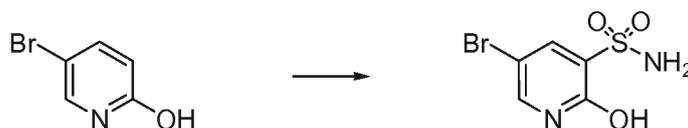
5 A una solución del Ejemplo 165 (0,115 g, 0,270 mmol) en THF se le añadieron NaOH (0,044 g, 1,1 mmol) y agua. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y gota a gota se añadió peróxido de hidrógeno (0,037 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y después se concentró para producir un residuo. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La mezcla resultante se purificó mediante TLC preparativa usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para producir el ejemplo 166 (0,075 g, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,82 (s, 2H); 8,35 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 3,28 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H, *J* = 0,8, 8,4 Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,74 (dt, 1H, *J* = 1,4, 7,6 Hz); 7,56-7,48 (m, 5H); 7,38 (dd, 1H, *J* = 0,8, 7,8 Hz); 7,31-7,22 (m, 2H); 4,75 (d, 2H, *J* = 4 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,81 min [M+1] = 434,2. HPLC Método A1: pureza del 96,1 %, tiempo de retención = 9,30 min.

15 EJEMPLO 167 (referencia)

1-metil-2-oxo-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida



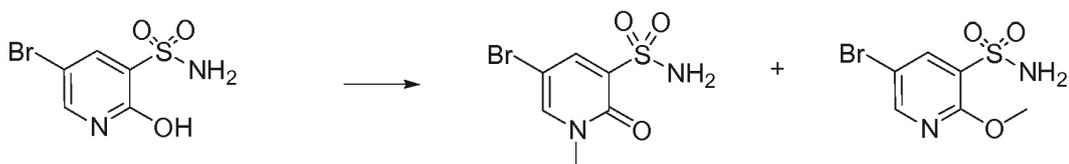
20 Etapa 1. Preparación de 5-bromo-2-hidroxipiridin-3-sulfonamida



25 Una solución de 5-bromopiridin-2-ol (0,5 g, 2,8 mmol) en ácido clorosulfónico (10 ml) se calentó hasta 150 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución preenfriada de amoníaco acuoso (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (150 ml), se secó y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ISCO usando 3 % de metanol en DCM, para producir 5-bromo-2-hidroxipiridin-3-sulfonamida (210 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,67 (a s, 1H); 8,03 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz); 7,98 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz); 7,11 (s, 1H). CLEM Método U: tiempo de retención 1,85 min [M+1] = 253,0.

30

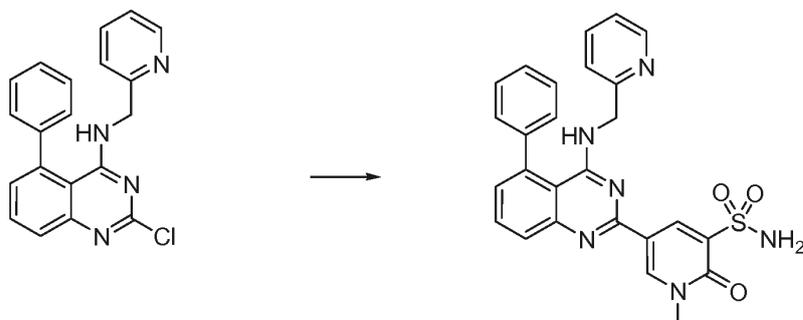
Etapa 2. Preparación de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida



- 5 A una solución de 5-bromo-2-hidroxipiridin-3-sulfonamida (0,5 g, 1,9 mmol) en MeOH/DCM (15 ml, 1:1) a -10 °C se le añadió una solución de trimetilsilildiazometano (2 M, 1,97 ml, 3,9 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol y CHCl_3 a 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida, produjo 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida (280 mg, rendimiento del 53 %) y 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (180 mg, rendimiento del 34 %). Datos para
- 10 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,42 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz); 7,99 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz); 7,14 (s, 1H); 3,52 (s, 3H). Datos para 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,54 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 8,17 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 7,51 (s, 1H); 4,00 (s, 3H).

Etapa 3: Ejemplo 167

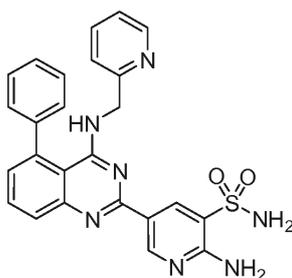
15



- Una solución agitada de 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-sulfonamida (0,08 g, 0,3 mmol) en dioxano:DMF (6 ml: 1 ml) se desgasificó durante 10 min con argón. Al finalizar este periodo se añadieron $\text{Pd}(\text{trifenilfosfina})_4$ (34 mg, 0,03 mmol) y hexametdiestaño (0,17 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
- 20 16 h y después se añadió 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,3 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C, donde se agitó durante 16 h adicionales. Se formó un precipitado y la suspensión espesa resultante se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando mezcla de diclorometano/metanol como eluyente para obtener el Ejemplo 167 (15 mg, rendimiento del 13 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,06 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, $J = 4$ Hz); 7,86-7,78 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,31-7,22 (m, 3H); 7,09 (a s, 2H); 6,79 (t, 1H, $J = 4$ Hz); 4,72 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 3,72 (s, 3H). CLEM Método U: tiempo de retención 1,35 min, $[\text{M}+1] = 499,2$; HPLC Método A1: pureza 96,2 %, tiempo de retención = 6,10 min.

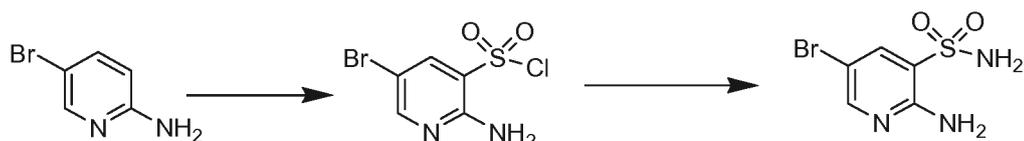
30 EJEMPLO 168

2-amino-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida



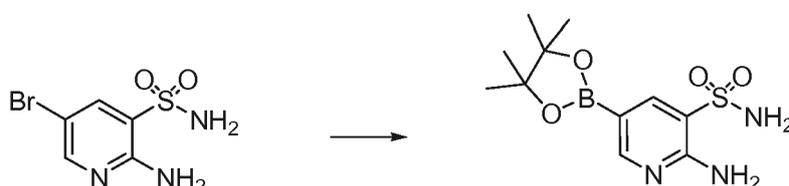
35

Etapa 1. Preparación de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonamida



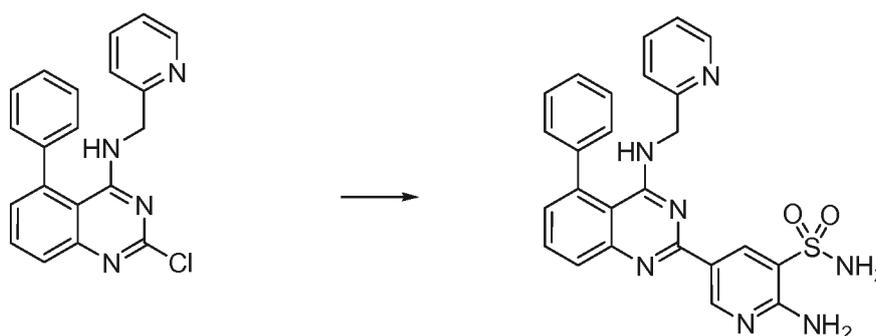
5 A una solución de ácido clorosulfónico (20 ml) a 0 °C se le añadió 2-amino-5-bromopiridina (5,0 g, 0,029 mmol) en porciones. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, donde se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se vertió gota a gota en una solución de hidróxido amónico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se elevaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida, para producir 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonamida (4,7 g, 65 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 0,5 min [M+1] = 250,8.

10 Etapa 2. Preparación de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida que se usó sin purificación adicional



15 Una mezcla de 5-bromo-2-aminopiridin-3-sulfonamida (2,0 g, 7,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 12 mmol) y acetato potásico (2,3 g, 23 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,29 g, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C, donde se agitó durante 12 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (1 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método X: tiempo de retención 1,29 min [M+1] = 300.

25 Etapa 3. Ejemplo 168

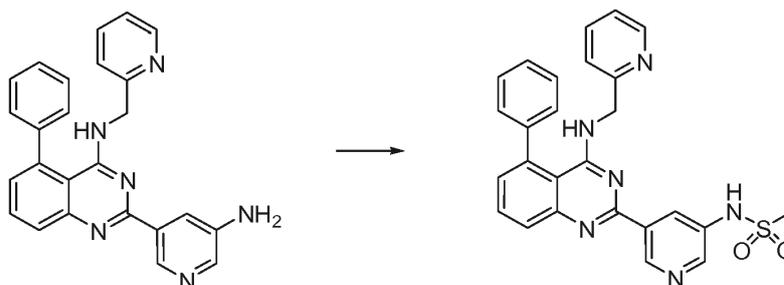


30 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,20 g, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se le añadieron 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,259 g, 0,800 mmol) y carbonato potásico (0,239 g, 1,70 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este periodo se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,023 mg, 0,020 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente y se purificó después mediante HPLC preparativa usando 7 % de metanol en

diclorometano como eluyente, para proporcionar el Ejemplo 168 (0,060 g, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,14 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz); 9,02 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz); 8,37 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); 7,87 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,82-7,72 (m, 2H); 7,58-7,47 (s a, 5H), 7,35-7,23 (m, 3H); 4,71 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,87 min, [M+1] = 484,2; HPLC Método A2: Pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 12,93 min. HPLC preparativa Método I.

EJEMPLO 169

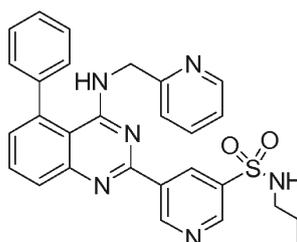
N-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metan-sulfonamida



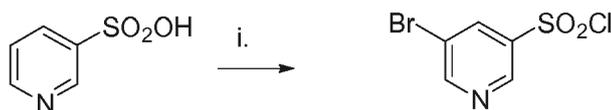
A una solución agitada de 2-(5-aminopirimidin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (Ejemplo 161: 0,12 g, 0,3 mmol) y TEA (0,080 ml, 0,45 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de metansulfonilo (0,30 ml, 0,44 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la solución resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol (98/2) como eluyente, para proporcionar el Ejemplo 169 (65 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,35 (s a, 1H); 9,40 (s, 1H); 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,2 Hz, 7,2 Hz), 7,62-7,50 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz), 6,85 (t, 1H, *J* = 4 Hz), 4,73 (d, 2H, *J* = 4 Hz), 3,11 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,89 min, [M+1] = 483,2 HPLC Método A1: pureza 97,8 %, tiempo de retención = 6,61 min.

EJEMPLO 170

N-(2-metoxietil)-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida

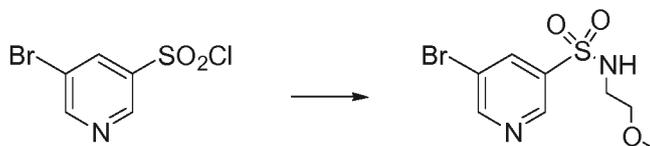


Etapas 1. Preparación de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo.



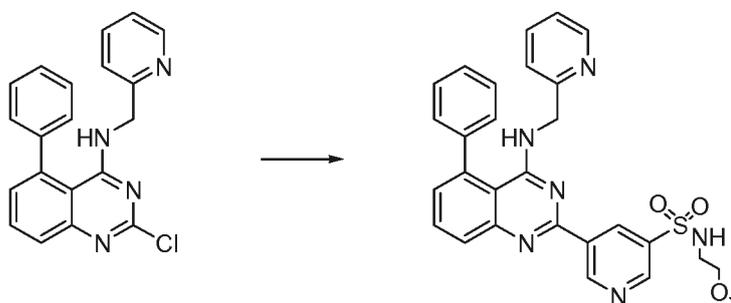
Una mezcla de ácido piridin-3-sulfónico (10,3 g, 64,8 mmol), pentacloruro de fósforo (208 g, 100 mmol) y oxicluro de fósforo (10 ml, 100 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trató con bromo (6,00 ml, 116 mmol) y se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después se inactivó lentamente mediante la adición de agua helada. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, después se concentraron para proporcionar cloruro de 5-bromopiridin-2-sulfonilo (5,0 g) en forma de un semisólido que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. Preparación de 5-bromo-N-(2-metoxietil)piridin-2-sulfonamida



- 5 Una solución de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (1,5 g, 5,8 mmol) y 2-metoxietanamina (1,3 g, 18 mmol) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción resultante se repartió entre cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La solución orgánica se secó y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos para producir 5-bromo-N-(2-metoxietil)piridin-3-sulfonamida (460 mg, 27 %). CLEM Método T: tiempo de retención 1,13 min [M+1] = 295, 297.

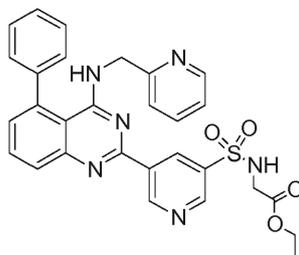
Etapa 3. Ejemplo 170



- 15 Una solución agitada de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,15 g, 0,43 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 10 min con argón y se añadieron Pd(TRIFENILFOSFINA)₄ (0,05 g, 0,043 mmol) y hexametildiestaño (0,25 g, 0,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-N-(2-metoxietil)piridin-3-sulfonamida (0,19 g, 0,65 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 16 h adicionales. Se formó un precipitado y los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para producir el ejemplo 170 (0,065 g, 27 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,19 (t, 1H, J = 5,6), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,88 (t, 1H, J = 4), 7,73 (t, 1H, J = 8), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,96 (s a, 1H), 4,76 (d, 2H, J = 4,4), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6). CLEM Método T: tiempo de retención 1,61 min, [M+1] = 527; HPLC Método A1: pureza 99,4 %, tiempo de retención = 8,17 min.

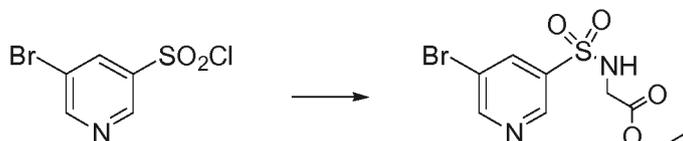
EJEMPLO 171

- 30 2-(5-(5-bromo-2-(N-(2-metoxietil)sulfonyl)pyridin-3-yl)phenyl)-N-(2-pyridin-2-ylmethyl)quinazolin-4-amine acetate of ethyl



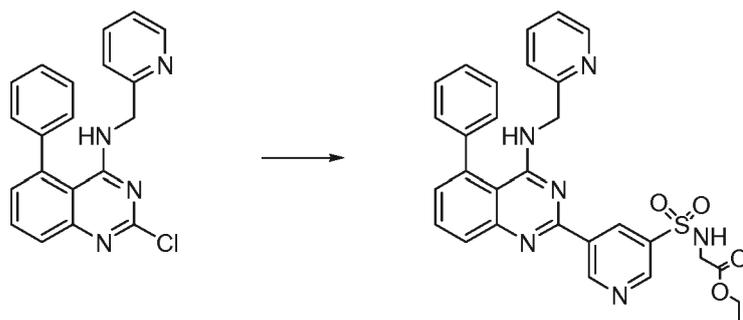
Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo

35



Una solución de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (3,5 g, 14 mmol) (descrito en la síntesis del Ejemplo 170) y etiléster de glicina (2,1 g, 20 mmol), diisopropiletilamina ((2,6 g, 20 mmol) en THF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La solución orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos como eluyente para obtener 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo (600 mg, 14 %). CLEM Método I: tiempo de retención 1,31 min [M+1] = 323,325.

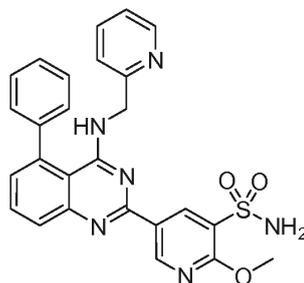
Etapa 2. Ejemplo 171



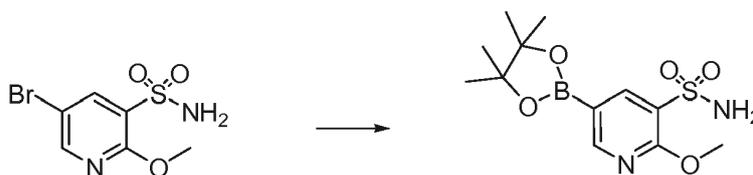
A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de metiletil (0,20 g, 0,62 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron hexametildiestaño (0,30 g, 0,92 mmol) y LiCl (26 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (68 mg, 0,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se añadió gota a gota 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,17 g, 0,50 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano, para proporcionar el Ejemplo 171 (35 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,82 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 9,06 (s, 1H); 8,68 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,94 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,0 Hz); 7,86 (t, 1H, 5,6 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 8,0 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,33-7,36 (m, 2H); 7,26-7,23 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 4,76 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 3,93 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz); 3,89 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz); 1,04 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,65 min, [M+1] = 555,2; HPLC Método A4: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 9,15 min.

EJEMPLO 172

2-metoxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida

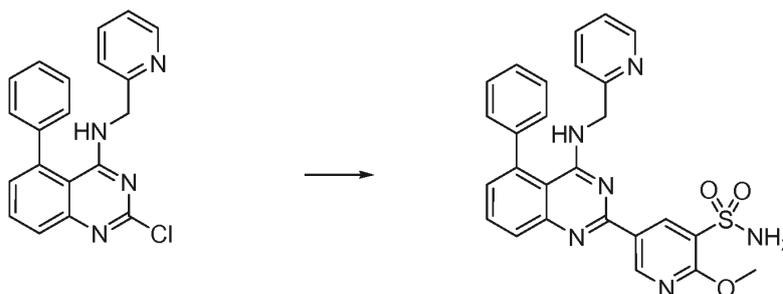


Etapa 1. Preparación de 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida



Una mezcla de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (descrita en la síntesis del Ejemplo 167: (0,15 g, 0,56 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,17 g, 0,6 mmol) y acetato potásico (0,22 g, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,036 g, 0,04 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,15 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método T: tiempo de retención 0,44 min [M+1] = 233,0.

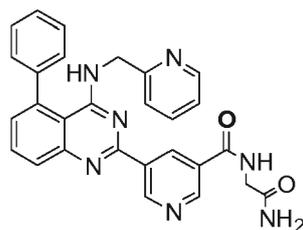
10 Etapa 2. Ejemplo 172



15 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,19 g, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se le añadieron 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-sulfonamida (0,15 g, 0,60 mmol) y carbonato potásico (0,22 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,22 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el Ejemplo 172 (0,060 g, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,78 (a s, 1H); 9,03 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,66 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,86-7,75 (m, 2H); 7,71 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 7,60-7,46 (m, 5H); 7,30-7,20 (m, 3H); 7,07 (s a, 2H); 6,80 (s a, 1H); 4,67 (d, 2H, *J* = 4 Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,32 min [M+1] = 485,0; HPLC Método A4: pureza del 97,1 %, tiempo de retención = 5,91 min.

EJEMPLO 173

30 N-(2-amino-2-oxoetil)-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinamida



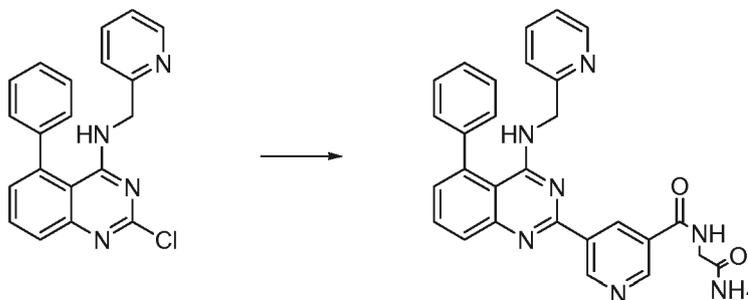
35 Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-ilnicotinamido)acetato de etilo



40 Una solución de ácido 5-bromonicotínico (4 g, 0,02 mol) en cloruro de tionilo (25 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. El exceso de cloruro de tionilo se retiró a presión reducida proporcionando cloruro de 5-bronnicotinilo, que se usó sin purificación adicional. Al cloruro de 5-bronnicotinilo (3,5 g, 13,6 mmol) se le añadieron etiléster de glicina (2,1 g, 20,3 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 g, 20,1 mmol) en THF (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo se

purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc al 25 % en hexano, para proporcionar 2-(5-bromonicotinamido)acetato de etilo 1,2 g (33 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM Método T: tiempo de retención 1,28 min [M+1] = 288,2

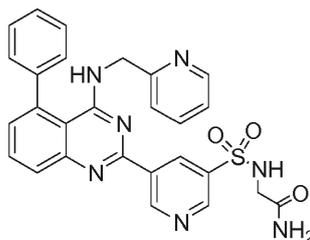
5 Etapa 2. Preparación del Ejemplo 173



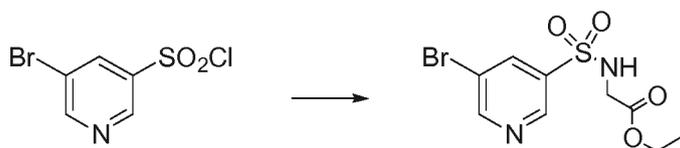
10 A una solución de N-(2-amino-2-oxoetil)-5-bromonicotinamida (0,220 g, 0,852 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió hexametildiestaño (0,50 g, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(trifenilfosfina)₄ (0,098 g, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. Se añadió 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,29 g 0,84 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 16 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para producir el Ejemplo 173 (12 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,76 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 9,16 (s, 1H); 9,14-9,11 (m, 1H); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,94 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,86 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 7,73 (dd, 1H, *J* = 7,6, 15,2 Hz); 7,68-7,47 (m, 5H); 7,39-7,30 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, *J* = 5,2, 7,6 Hz); 7,10 (s a, 1H); 6,93 (s a, 1H); 4,77 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 3,90 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,70 min, [M+1] = 490,2; HPLC Método A1: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,73 min.

25 EJEMPLO 174

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamido)acetamida

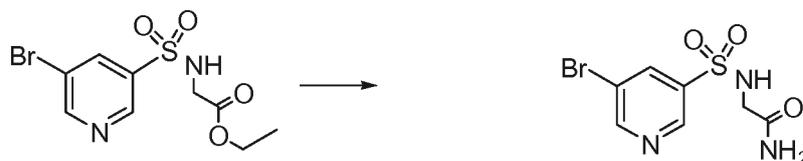


30 Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo



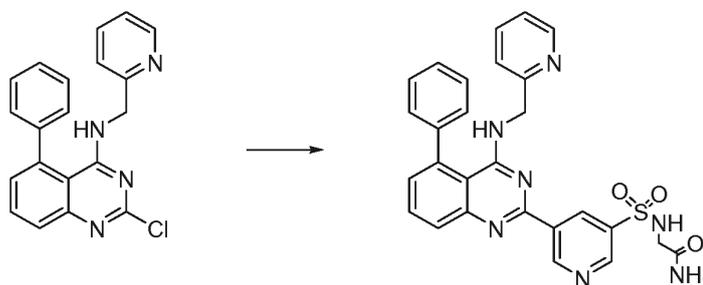
35 A una solución de cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo (3,5 g, 14 mmol) y etiléster de glicina (2,1 g, 20 mmol), diisopropiletamina (2,6 g, 20 mmol) en THF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La solución orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos para obtener 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo (600 mg, 14 %); CLEM Método T: tiempo de retención 1,31 min [M+1] = 323,325.

40 Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetamida



Una solución de 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetato de etilo (0,50 g, 1,7 mmol) y amoníaco en metanol (2 M, 10 ml) se calentó hasta 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida para producir 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamido)acetamida (300 mg, 66 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,96 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz); 8,90 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,39 (t, 1H, *J* = 2 Hz), 8,21 (s a, 1H), 7,35 (a s, 1H), 7,07 (a s, 1H), 3,5 (s, 2H). CLEM Método D: tiempo de retención 0,945 min [M+1] = 294.296,0.

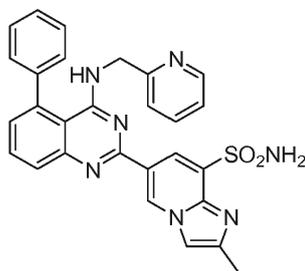
Etapa 3. Ejemplo 174



Una solución agitada de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,20 g, 0,57 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 10 min con argón y se añadieron Pd(TRIFENILFOSFINO)₄ (0,06 g, 0,05 mmol) y hexametildiestaño (0,34 g, 1,03 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción anterior se le añadió 2-(5-bromopiridin-3-sulfonamida)acetamida (0,25 g, 0,86 mmol) y la solución se calentó a 100 °C durante 16 h adicionales. Se formó un precipitado y los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para producir el ejemplo 174 (0,060 g, 20 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,95 (dd, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 8,4 Hz), 7,86 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,73 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,07 (a s, 1H), 6,97 (t a, 1H, *J* = 3,6 Hz), 4,76 (d, 2H, *J* = 4 Hz), 3,56 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,77 min, [M+1] = 526,0; HPLC Método A1: pureza del 99,2 %, tiempo de retención = 6,709 min.

EJEMPLO 175 (referencia)

2-metil-6-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida

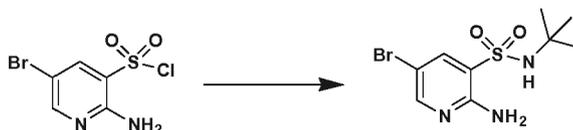


Etapa 1. Preparación de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo



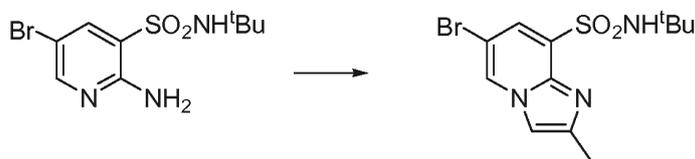
A una solución enfriada (0 °C) de ácido clorosulfónico (58 ml) en agitación enérgica se le añadió 5-bromo-2-piridinamina (86,7 mmol) en porciones. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo (100 g) con agitación enérgica. El precipitado amarillo resultante se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua fría y éter de petróleo, para proporcionar cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo (18 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido naranja-amarillo.

Etapa 2. Preparación de 2-amino-5-bromo-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida



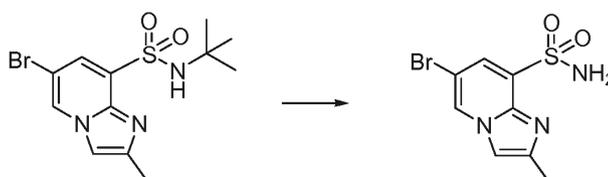
El compuesto cloruro de 2-amino-5-bromopiridin-3-sulfonilo (15 g, 55 mmol) se disolvió en THF (125 ml) y a 0 °C y se añadió *t*-butilamina (6,5 g, 111 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 2-amino-5-bromo-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida (8,4 g, 49 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,70 min [M+1] = 306,0.

Etapa 3. Preparación de 6-bromo-N-*tert*-butil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-sulfonamida



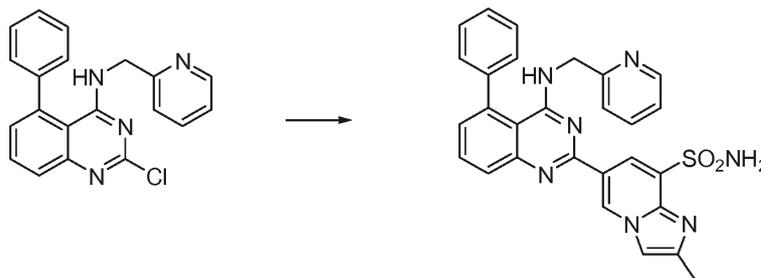
A una solución de 2-amino-5-bromo-N-*tert*-butilpiridin-3-sulfonamida (3,0 g, 9,7 mmol) en etanol (6 ml) se añadió cloroacetona (3,0 ml, 48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (5 % de metanol en DCM), para producir 6-bromo-N-*tert*-butil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-sulfonamida (2,2 g, 66 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método T: tiempo de retención 1,33 min [M+1] = 346,64.

Etapa 4. Preparación de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-sulfonamida



El compuesto 6-bromo-N-*tert*-butil-2-metilimidazo [1,2-*a*]piridin-8-sulfonamida (1,0 g, 2,8 mmol) se agitó en TFA (6 ml) durante 16 h. El TFA se eliminó al vacío y se añadió una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM, las porciones orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron, para producir 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-sulfonamida (0,45 g, 54 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,44 min [M+1] = 292,16.

Etapa 5. Ejemplo 175

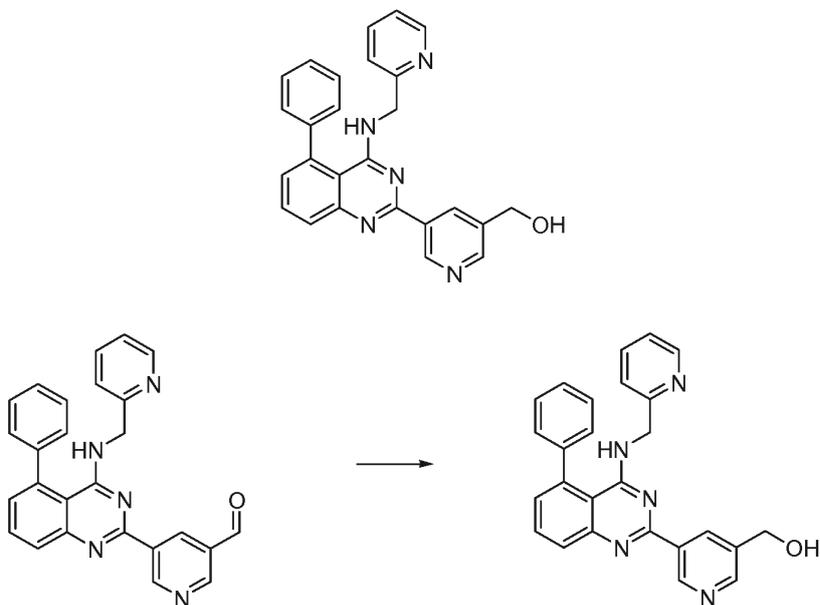


Una solución agitada de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-sulfonamida (0,20 g, 0,68 mmol) en dioxano (10 ml)

se desgasificó durante 10 min con argón y se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,2 g, 0,16 mmol) y hexametildiestaño (0,25 g, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,58 g, 1,68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h adicionales. Se formó un precipitado y los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para conseguir el Ejemplo 175 puro (30 mg, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,73 (s, 1H); 8,77 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz); 8,28 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 8,09 (s, 1H); 7,90 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,84 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 7,75 (dt, 1H, *J* = 6 Hz, 7,6 Hz); 7,61-7,50 (m, 6H); 7,43 (s, 1H); 7,36-7,25 (m, 3H); 6,85 (a s, 10H); 4,78 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 2,46 (s, 3H). CLEM Método X: tiempo de retención 1,59 min, [M+1] = 522,2; HPLC Método A1: pureza 98,3 %, tiempo de retención = 6,63 min.

EJEMPLO 176

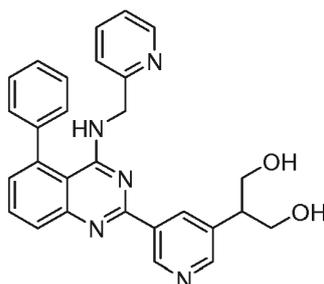
(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol



A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (descrito en el Ejemplo 191, 1,0 g, 2,4 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió NaBH₄ (0,28 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA. Se añadió una solución saturada de cloruro amónico y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando mezcla de diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar el Ejemplo 176 (0,71 g, rendimiento del 71 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,88 (dd, 1H, *J* = 7,6 Hz, 8,4 Hz), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,2 Hz, 7,6 Hz), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, *J* = 19,2 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 14 Hz), 7,23 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,2 Hz), 6,87 (t, 1H, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,47 (t, 1H, *J* = 5,6), 4,75 (d, 2H, *J* = 4 Hz), 4,67 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,46 min, [M+1] = 420,2; HPLC Método A4: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,77 min.

EJEMPLO 177

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propan-1,3-diol

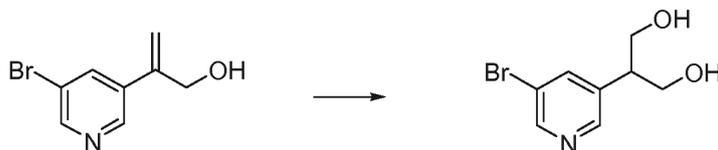


Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-en-1-ol



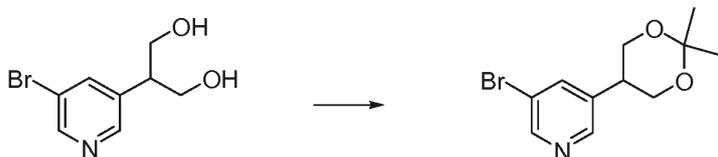
- 5 Un vial de microondas se cargó con 3,5-dibromo piridina (5,00 g, 21,1 mmol), Pd(OAc)₂ (0,185 g, 0,820 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,7 g 1,7 mmol) y tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (25 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces y se añadieron alcohol alílico (2,85 g, 49,1 mmol) y trietilamina (4,7 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añadió HCl acuoso (20 ml, 10 %) y la mezcla se agitó
- 10 durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ saturado (20 ml) y la porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂, hexano/EtOAc = 8/2) para producir 2-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-en-1-ol (1,6 g, 36 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,69 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,62 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,13 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,15 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz), 4,35 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 0,96 min [M+1] = 216.
- 15

Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)propan-1,3-diol



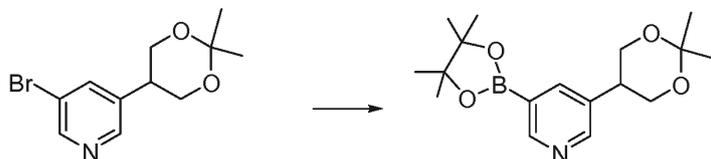
- 20 A una solución agitada de 2-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-en-1-ol (0,600 g, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C en nitrógeno se le añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (0,85 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió, gota a gota, hidróxido sódico (0,8 ml) 1,0 N, seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (1,0 ml, solución al 35 % en peso en agua). La
- 25 mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, sulfito sódico acuoso y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto 2-(5-bromopiridin-3-il)propan-1,3-diol (0,29 g, 44,7 %) se aisló mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc al 50 % en hexanos en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,53 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,43 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 4,92 (s, 1H), 4,69 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,4 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 0,80 min [M+1] = 232.
- 30

Etapa 3. Preparación de 3-bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridina



- 35 A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)propano-1,3-diol (0,12 g, 0,51 mmol) en DCM se le añadió 2,2-dimetoxipropano (0,107 g, 1,03 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TSA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO₃ saturada y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró para proporcionar la 3-bromo-5-(2,2-
- 40 dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridina (0,1 g, 71,4 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,53 (m, 2H), 8,17 (t, 2H, *J* = 2 Hz), 4,00-3,92 (m, 4H), 3,07-3,02 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

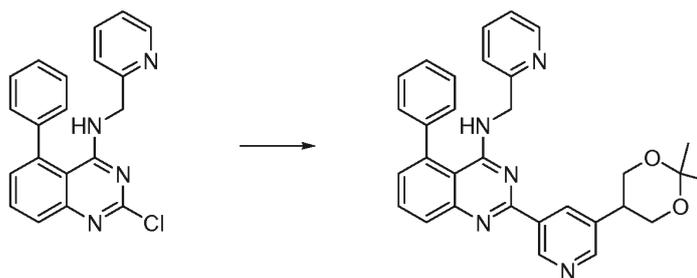
Etapa 4. Preparación de 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



45

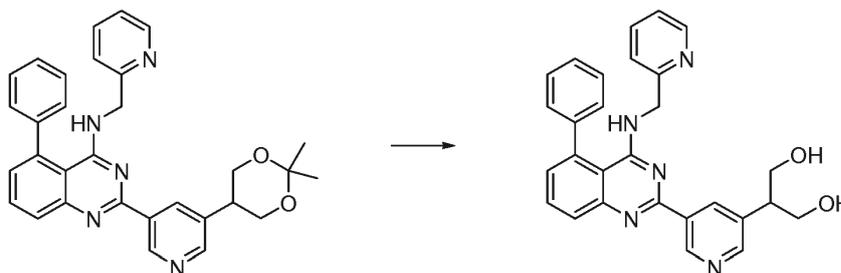
Una mezcla de 3-bromo-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridina (0,10 g, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,112 g, 0,44 mmol) y acetato potásico (0,145 g, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (24 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 45 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en bruto (110 mg) en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 1,46 min [M+1] = 320,2.

Etapas 5. Preparación de 2-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (80 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (0,5 ml) en nitrógeno se le añadieron 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (110 mg, 0,35 mmol) y carbonato potásico (96 mg, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (12 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 20 % en hexanos, para proporcionar 2-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (45 mg, 39 %). CLEM Método T: tiempo de retención 1,75 min [M+1] = 504,2.

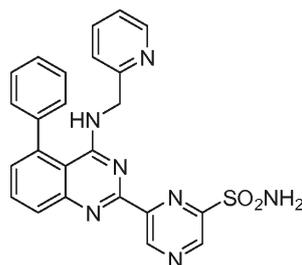
Etapas 6. Ejemplo 177



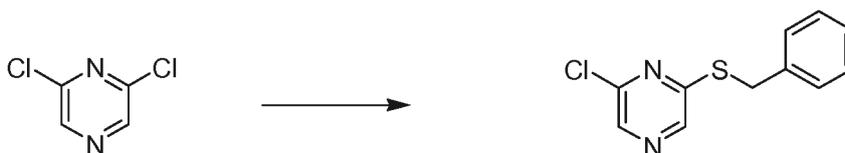
A una solución de 2-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (45 mg, 0,83 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió pTSA (30 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de Na₂CO₃ saturado y los disolventes volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante filtro en columna al 80 % de EtOAc en hexanos, para proporcionar 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propano-1,3-diol (18 mg, 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,74 (s, 1H), 9,60 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,56 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 1,2, 9,2 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,61-7,50 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,26 (dt, 1H, J = 1,2, 8 Hz), 6,80 (s a, 1H), 4,74 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,70 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,30-2,95 (m, 1H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,40 min, [M+1] = 464,2; HPLC Método A4: pureza del 99,4 %, tiempo de retención = 5,48 min.

EJEMPLO 178 (referencia)

6-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirazin-2-sulfonamida



Etapa 1. Preparación de 2-(benciltio)-6-cloropirazina

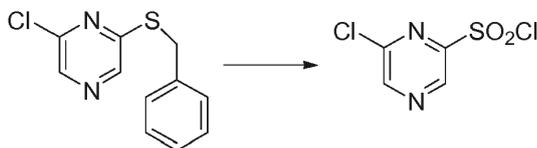


5

A una solución agitada de 2,6-dicloropirazina (4,50 g, 30,2 mmol) y carbonato potásico (3,75 g, 27,1 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió mercaptano de bencilo (3,37 g, 27,1 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, sulfito sódico acuoso y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para proporcionar 2-(benciltio)-6-cloropirazina (6,5 g, 97 %) en forma de un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método E: tiempo de retención 2,058 min $[\text{M}+1] = 236,6$.

10

15 Etapa 2. Preparación de cloruro de 6-cloropirazin-2-sulfonilo

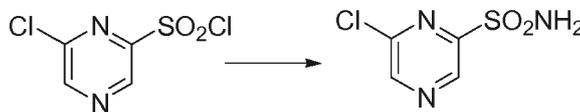


20

El compuesto 2-(benciltio)-6-cloropirazina (5,00 g, 21,2 mmol) se disolvió en una mezcla de tetracloruro de carbono y agua (200 ml/50 ml). La solución de reacción se purgó con gas cloro a 0 °C durante 30 min y se diluyó con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir cloruro de 6-cloropirazin-2-sulfonilo en forma de un aceite de color pardo.

25

Etapa 3. Preparación de 6-cloropirazin-2-sulfonamida

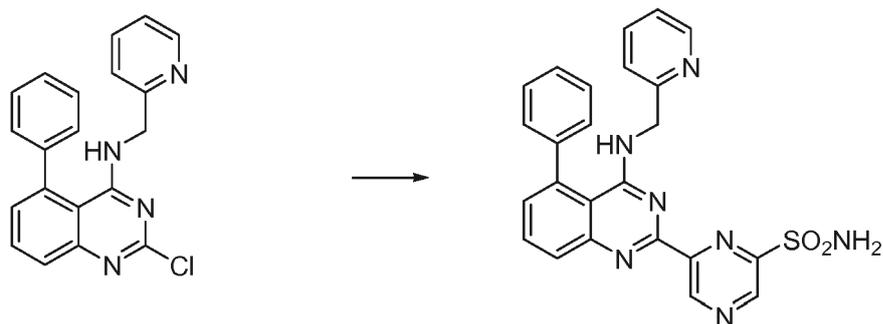


30

El residuo cloruro de 6-cloropirazin-2-sulfonilo de la etapa 1 anterior se disolvió en THF y se purgó con gas de amonio a -20 °C durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 2,5 % en diclorometano, para proporcionar 6-cloropirazin-2-sulfonamida (1,6 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método W: tiempo de retención 0,638 min $[\text{M}+1] = 194,0$.

35

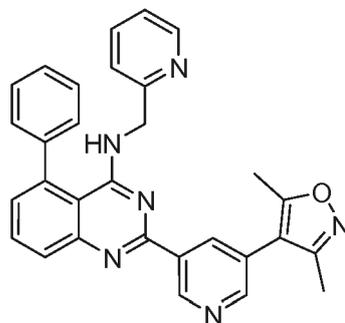
Etapa 4. Ejemplo 178



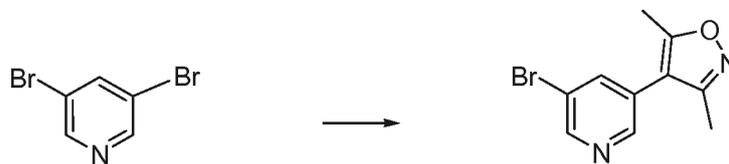
Una solución agitada de 6-clorpirazin-2-sulfonamida (0,3 g, 1,56 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó durante 10 min con argón. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,17 g, 0,156 mmol) y hexametildiestaño (0,48 ml, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadieron cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,43 g, 1,24 mmol) y LiCl (0,16 g, 4,68 mmol) en dioxano (2 ml) a través de una cánula y se calentó a 100 °C durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando 20 % de acetona en hexanos, después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (método H, columna: Waters SunFire 19 x 100 mm 5 um C18 y TFA/agua, acetonitrilo como eluyente) para proporcionar 6-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)pirazin-2-sulfonamida (35 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,84 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,73 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,24 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,00 (s a, 1H), 4,77 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,8 min, [M+1] = 469,0; HPLC Método A1: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 6,74 min.

EJEMPLO 179

2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

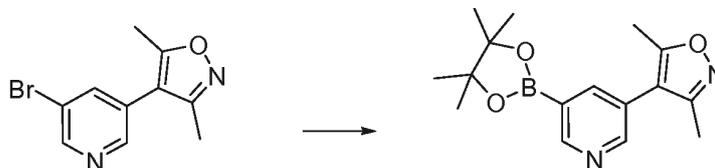


Etapa 1. Preparación de 4-(5-bromopiridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol



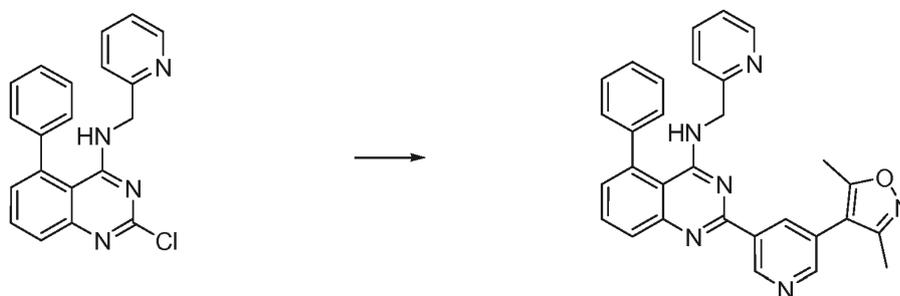
A una solución de 3,5-dibromopiridina (0,20 g, 0,85 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se le añadieron 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (0,13 g, 0,93 mmol) y carbonato potásico (0,35 g, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (62 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(5-bromopiridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (0,15 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,52 min [M+1] = 253.

Etapa 2. Preparación de 3,5-dimetil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoxazol



- 5 Una mezcla de 4-(5-bromopiridin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (0,16 g, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,24 g, 0,95 mmol) y acetato potásico (0,25 g, 1,40 mmol) en 2,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,036 g, 0,05 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de
 10 microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoxazol (0,17 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método T: tiempo de retención 0,54 min [M+1] = 219,2.

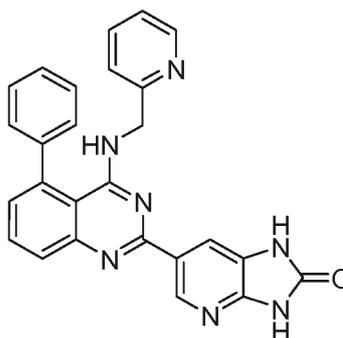
Etapa 3. Ejemplo 179



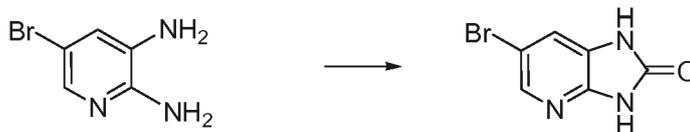
- 15 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,15 g, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (0,55 ml) se la añadió en nitrógeno. 3,5-dimetil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isoxazol (0,16 g, 0,73 mmol) y carbonato potásico (0,24 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,043 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para proporcionar el Ejemplo 179 (0,08 g, 38,2 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,72 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,94 (s a, 1H), 7,74 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,57 (dt, 1H, J = 2 Hz, 7,6 Hz), 7,52-7,48 (s a, 5H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,70 (s a, 1H), 4,76 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). CLEM Método T:
 20 tiempo de retención 1,82 min [M+1] = 485,2. HPLC Método A1: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 7,67 min.

EJEMPLO 180 (referencia)

35 6-(5-Fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

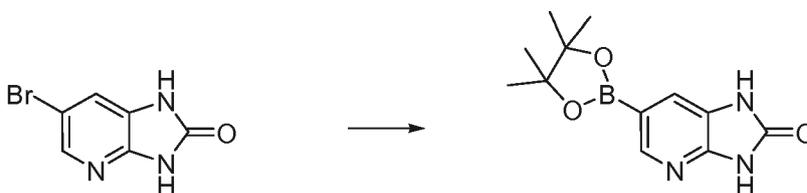


Etapa 1. Preparación de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



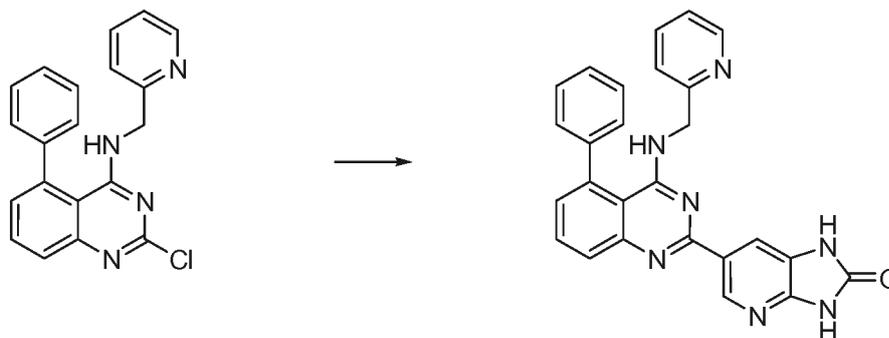
5 Una mezcla de 5-bromopiridin-2,3-diamina (2 g, 10,6 mmol) y urea (2,5 g, 41,6 mmol) se disolvió en DMF y se calentó hasta 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró para proporcionar 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,80 g, 36 %) en forma de un sólido de color blancuzco, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 0,98 min [M+2] = 212, 214,0.

10 Etapa 2. Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona



15 Una mezcla de 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,500 g, 0,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,895 g, 3,53 mmol) y acetato potásico (0,924 g, 1,40 mmol) en 9,42-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,192 g, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,3 g, 49 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,5 min [M+1] = 261,7.

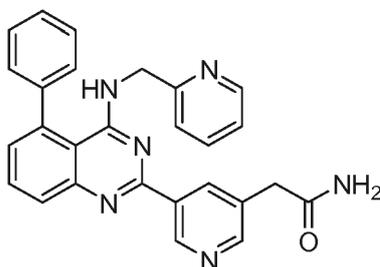
Etapa 3. Ejemplo 180



25 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,025 g, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió H₂O (2 ml) en nitrógeno. 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (0,28 g, 1,1 mmol) y carbonato potásico (0,2 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,06 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol como eluyente, para proporcionar el Ejemplo 180 (0,038 g, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,14 (a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,25(d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,72 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,60-7,49 (m, 5H), 7,31 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,75 (s a, 1H), 4,72 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,56 min, [M+1] = 446,2,0. HPLC Método 40 A1: pureza del 99,09 %, tiempo de retención = 5,83 min.

EJEMPLO 181

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acetoniitrilo



5

Etapa 1. Preparación de 3-bromo-5-clorometil-piridina



10 A una solución de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol, (0,500 g, 2,68 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g, 82 %), que se usó sin purificación adicional.

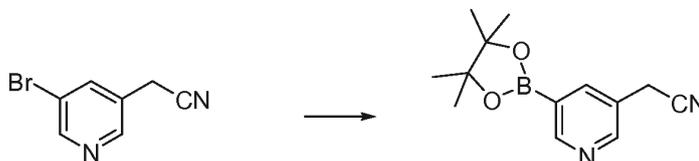
15

Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetoniitrilo



20 El compuesto 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g; 2,2 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió cianuro potásico (0,21 g, 3,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 7 % de EtOAc en hexanos, para proporcionar 2-(5-bromopiridin-3-il)acetoniitrilo (200 mg, 46,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,68 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,51 (d, 25 1H, *J* = 2 Hz), 7,88 (t, 1H, *J* = 2 Hz), 3,77 (s, 2H).

Etapa 3. Preparación de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetoniitrilo

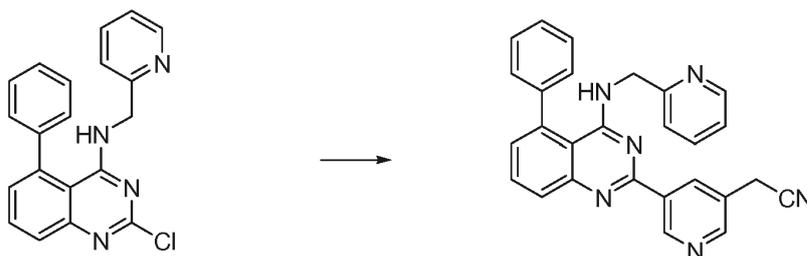


30

Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetoniitrilo (1,5 g, 7,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,9 g, 12 mmol) y acetato potásico (2,98 g, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (450 mg, 0,61 mmol) y la mezcla de 35 reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetoniitrilo (1,6 g) en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 1,34 min [M+1] = 245,2.

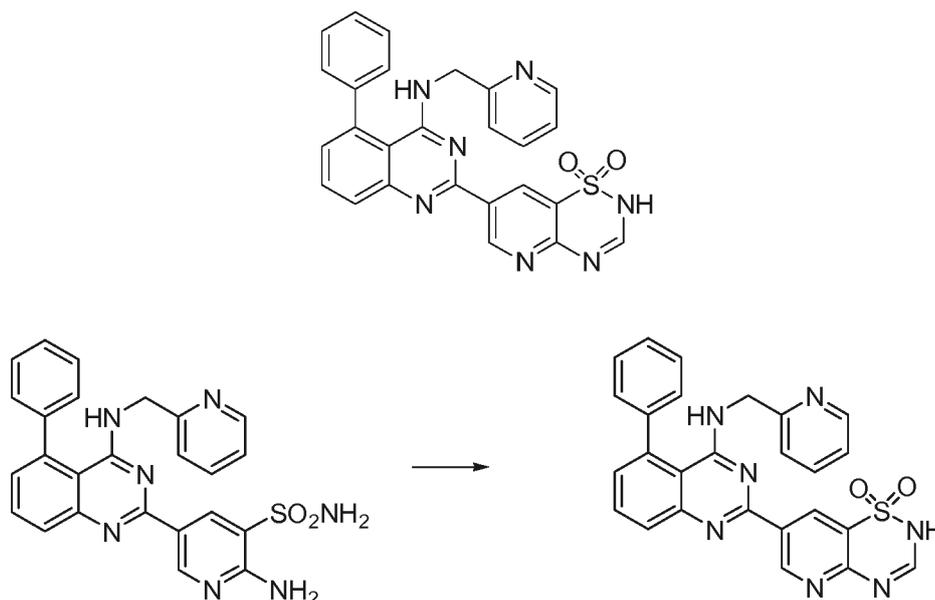
40

Etapa 4. Ejemplo 181



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (180 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadió H₂O (0,5 ml) en nitrógeno. 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetronitrilo (190 mg, 0,77 mmol) y carbonato potásico (215 mg, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (38 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente, para proporcionar el Ejemplo 181 (110 mg, 49,6 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,60 (s, 1H); 8,80 (s, 10H; 8,70 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,90 (dd, 1H, *J* = 1,6, 8,4 Hz); 7,84 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,36-7,30 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,2 Hz); 6,89 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,75 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,27 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,94 min, [M-1] = 427,0; HPLC Método A1: pureza del 99,4 %, tiempo de retención = 6,95 min.

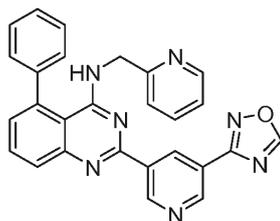
EJEMPLO 182 (referencia)



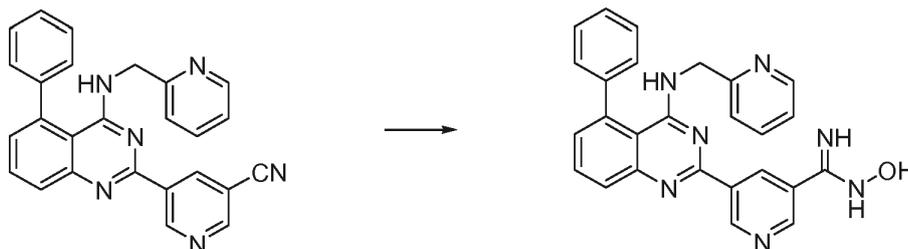
El compuesto 2-amino-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-sulfonamida (Ejemplo 168, 0,095 g, 0,19 mmol) se disolvió en trimetilortoformiato (10 ml) y se sometió a reflujo a 110 °C durante 16 h. Los disolventes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de acetona al 30 % en hexanos como eluyente, proporcionando el Ejemplo 182 (4 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,10 (a s, 1H); 9,71 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 9,11 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 8,12 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* 1,2, 8 Hz); 7,61-7,49 (m, 5H); 7,33 (dd, 2H, *J* = 8, 10,8 Hz); 7,23 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 6,96 (a t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,75 (d, 2H, *J* = 8 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,91 min, [M+1] = 494,2; HPLC Método A4: pureza 98,0 %, tiempo de retención = 7,65 min.

EJEMPLO 183

2-(5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



Etapa 1. Preparación de N-hidroxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinimidamida



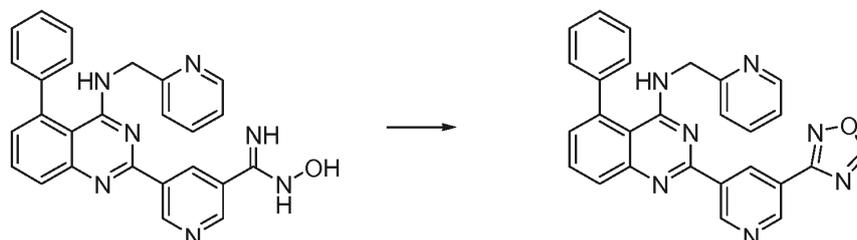
5

A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinonitrilo de etilo (descrito en el Ejemplo 6, 0,10 g, 0,24 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,033 g, 0,48 mmol) y carbonato potásico (0,076 g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80 °C durante 16 h. El disolvente etanol se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró, para proporcionar N-hidroxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinimidamida (0,2 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método X: tiempo de retención 1,788 min [M+1] = 448,0.

10

Etapa 2. Ejemplo 183

15



N-hidroxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinimidamida (0,10 g, 0,22 mmol) se disolvió en trimetilortoformiato (5 ml) y se añadió pTSA (cat.). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100 °C durante 16 h. Los disolventes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice en 1,6 % de metanol en DCM, para proporcionar el Ejemplo 183 (4 mg, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 9,37-9,31 (m, 2H); 8,25 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 7,96 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,87 (dd, 1H, *J* = 6,8, 8,4 Hz); 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,40-7,33 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, *J* = 4,8, 6,8 Hz); 6,94 (s a, 1H); 4,77 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,03 min, [M+1] = 458,2; HPLC Método A4: pureza 94,7 %, tiempo de retención = 7,4 min.

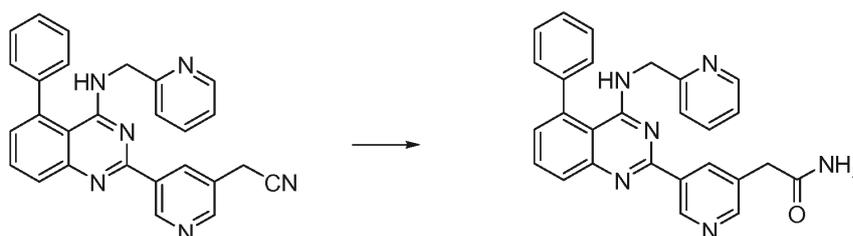
20

25

EJEMPLO 184

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acetamida

30

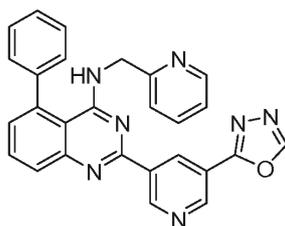


A una solución de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino) quinazolin-2-il)piridin-3-il) acetonitrilo (Ejemplo 181) (70 mg,

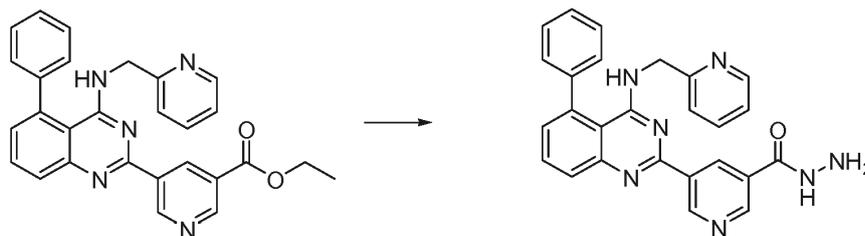
20,1 mmol) en etanol/H₂O (3/3 ml) se le añadió hidróxido sódico (40 mg, 1,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/DCM, 2,5:97,5) para proporcionar el Ejemplo 184 (32 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,50 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,89 (dd, 1H, *J* = 1,2, 7,6 Hz); 7,83 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,65 (a s, 1H); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,23 (t, 1H, *J* = 6,4 Hz); 7,22 (a s, 1H); 6,84 (a s, 1H); 4,75 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 3,57 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,72 min, [M+1] = 447,2; HPLC Método A4: pureza 97,8 %, tiempo de retención = 5,48 min.

EJEMPLO 185

2-(5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

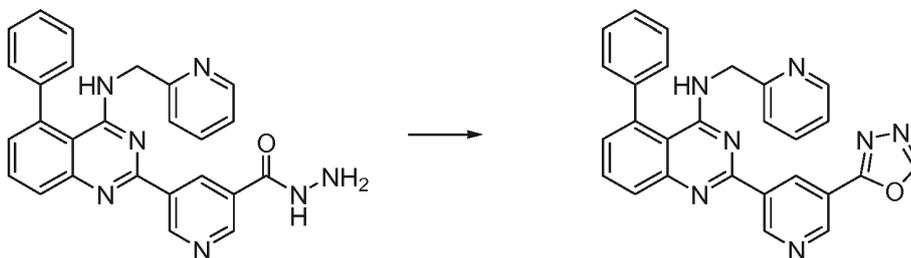


Etapa 1. Preparación de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida



A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida de etilo (Ejemplo 43) (0,2 g, 0,43 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrato de hidracina (0,1 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80 °C durante 16 h. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró, para proporcionar 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida (0,2 g, bruto), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método E: tiempo de retención 1,8 min [M+1] = 447,50.

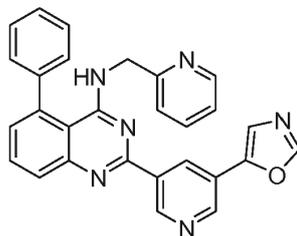
Etapa 2. Ejemplo 185



El compuesto 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida (0,2 g, 0,44 mmol) se disolvió en trimetilortoformiato (5 ml). Se añadió pTSA (catalítico) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 110 °C durante 16 h. Los disolventes volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con 1,7 % de metanol en DCM para proporcionar el ejemplo 185 (4 mg, 2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); 9,33 (s, 1H); 9,31 (s, 1H); 8,25 s a, 1H); 7,96 (dd, 1H, *J* = 1,2, 1,8 Hz); 7,87 (dd, 1H, *J* = 7,2, 8 Hz); 7,74 (dt, 1H, *J* = 1,8 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,34 (dd, 2H, *J* = 7,2, 12,8 Hz); 7,25 (dd, 1H, *J* = 4,8, 6,4 Hz); 6,95 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,77 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,91 min, [M+1] = 458,2; HPLC Método A1: pureza 96,7 %, tiempo de retención = 6,85 min.

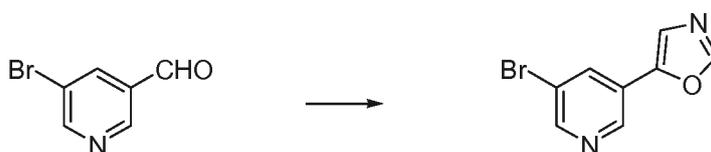
EJEMPLO 186

2-(5-oxazol-3-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



5

Etapa 1. Preparación de 5-(5-bromopiridin-3-il)oxazol

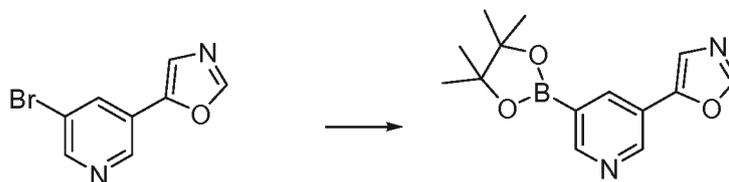


10

A una solución de 5-bromonicotinaldehído (0,2 g, 1 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,3 g, 2 mmol) seguido de TOSMIC (0,27 g, 1,39 mmol). La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 2 h. El metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM, después se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando MeOH al 2,1 % en DCM como eluyente, para proporcionar 5-(5-bromopiridin-3-il)oxazol (0,12 g, 50 %). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,39 min $[M+1] = 225,0$.

15

Etapa 2. Preparación de 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)oxazol

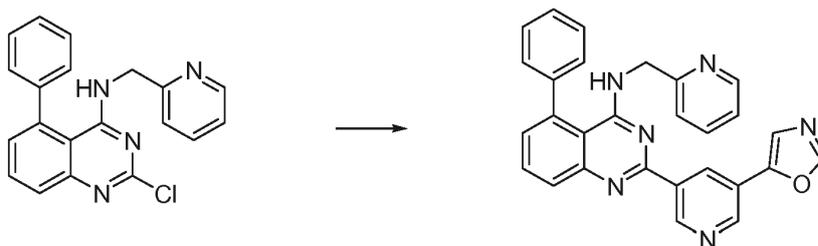


20

Una mezcla de 5-(5-bromopiridin-3-il)oxazol (0,10 g, 0,044 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,17 g, 0,60 mmol) y acetato potásico (0,129 g, 1,3 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,017 g, 0,022 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxazol (0,1 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método W: tiempo de retención 1,45 min $[M+1] = 273,2$.

25

Etapa 3. Ejemplo 186



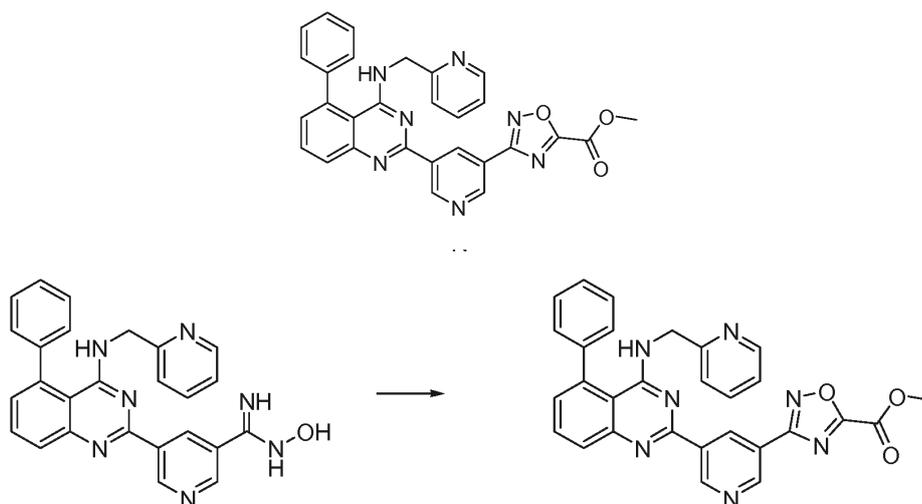
35

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,115 g, 0,330 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H_2O (1,5 ml) en nitrógeno se le añadieron 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxazol (0,10 g, 0,36 mmol) y carbonato potásico (0,136 g, 0,990 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,026 g, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción

se agitó a 100 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano, para proporcionar 2-(5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,015 g) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,27 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz); 8,03 (s, 1H); 7,77 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 7,70-7,58 (m, 2H); 7,54-7,47 (m, 5H); 7,33-7,28 (m, 1H); 7,20-7,10 (m, 5H); 6,82 (a, 1H); 4,80 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,98 min, [M+1] = 457,2; HPLC Método A1: pureza del 98,7 %, tiempo de retención = 7,09 min.

EJEMPLO 187

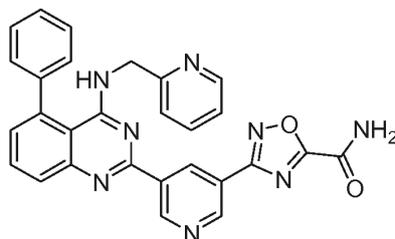
3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo

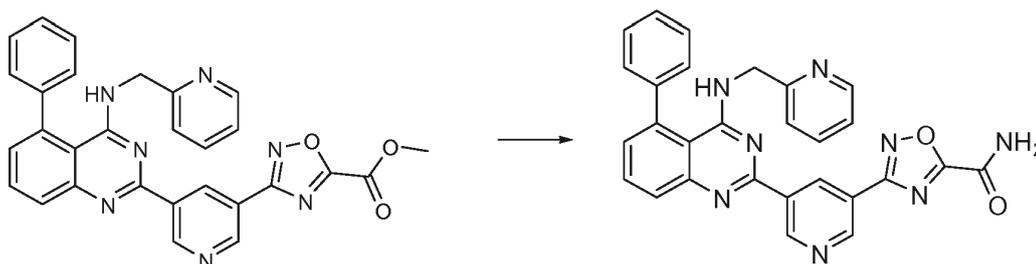


A una solución de N-hidroxi-5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinimidamida (descrito en el Ejemplo 183, 1,0 g, 2,2 mmol) en CDE a 0 °C se le añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,31 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió oxicloruro de fósforo (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol al 5 % en diclorometano, para proporcionar el Ejemplo 187 (270 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,85 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 8,27 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz); 7,98 (dd, 1H, *J* 1,2, 8 Hz); 7,87 (t, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,76 (t, 1H, *J* = 3 Hz); 7,63-7,53 (m, 5H); 7,41-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, *J* = 6 Hz); 6,95 (s, 1H); 4,77 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,05 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,09 min, [M+1] = 516,2; HPLC Método A4: pureza del 97,4 %, tiempo de retención = 8,77 min.

EJEMPLO 188

3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

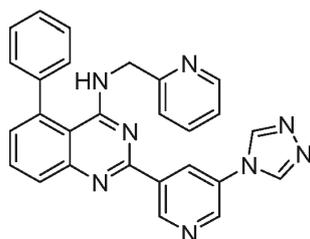




A una solución de 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 187, 0,080 g, 0,15 mmol) se le añadió amoniaco en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el Ejemplo 188 (0,032 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,84 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 8,80 (s a, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,26 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,98 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,87 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,74 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,63-7,50 (m, 3H); 7,41-7,33 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 6,96 (a t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,78 (d, 2H, *J* = 4 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,89 min, [M+1] = 501,2. HPLC Método A1: pureza 96,4 %, tiempo de retención = 7,05 min.

EJEMPLO 189

2-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

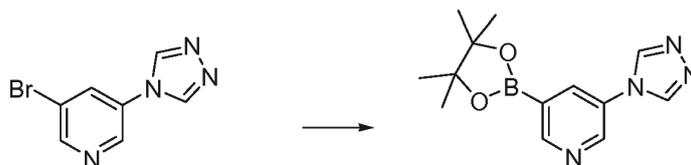


Etapla 1. Preparación de 3-bromo-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina



Una mezcla de 3-bromo-5-amino-piridina (0,30 g, 1,7 mmol) y N,N-diformilhidracina (0,15 g, 1,7 mmol) se calentó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. Se formó un precipitado que se disolvió en etanol caliente y después se filtró. Al filtrado se le añadió éter dietílico a temperatura ambiente y la suspensión espesa se agitó durante la noche. El sólido resultante se separó y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos como eluyente, para proporcionar 3-bromo-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina (130 mg, rendimiento del 33 %) en forma de sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,24 (s, 2H); 9,03 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,79 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,60 (t, 1H, *J* = 2 Hz).

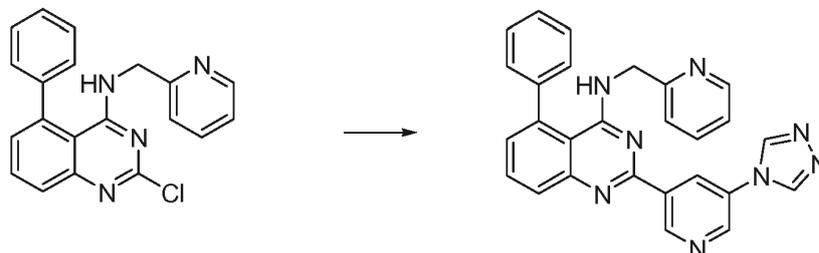
Etapla 2. Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina



Una mezcla de 3-bromo-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina (0,12 g, 0,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,16 g, 0,60 mmol) y acetato potásico (0,15 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,043 g, 0,05 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 45 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(4H-1,2,4-

triazol-4-il)piridina (150 mg), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3. Ejemplo 189



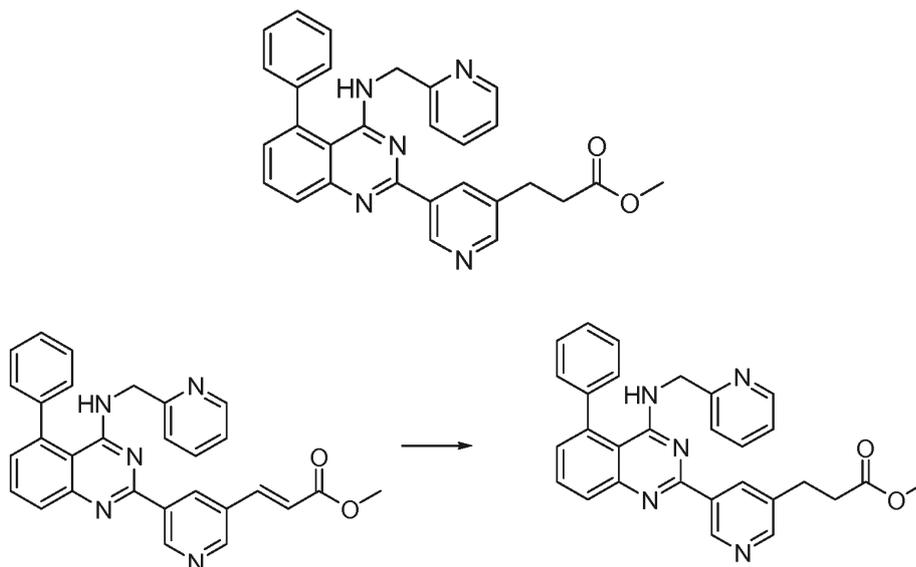
5

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (180 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1,5 ml) en nitrógeno se le añadieron 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piridina (150 mg, 0,700 mmol), y carbonato potásico (215 mg, 1,50 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y después se añadió complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,041 g, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa usando 5 % de metanol en diclorometano para proporcionar el Ejemplo 189 (6 mg, rendimiento del 3 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz), 7,86 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz), 7,50-7,62 (m, 5H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,23 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,97 (t, 1H, *J* = 4 Hz), 4,79 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,79 min, [M-1] = 455,2; HPLC Método A3: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 13,5 min.

10

EJEMPLO 190

25 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanoato de metilo



30

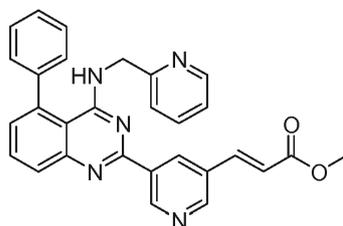
A una solución de 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-metilo (Ejemplo 191, preparado de un modo similar al procedimiento descrito más adelante, 0,3 g, 6,3 mmol) en etanol (7 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (100 mg). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA en hidrógeno durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando metanol en DCM (2:98) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 190 (180 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,23 (a s, 1H), 7,87 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,82 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,72 (dt, 1H, *J* = 2, 7,6 Hz), 7,63-7,49 (m, 5H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H, *J* = 5,2, 6,8 Hz), 6,83 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 4,73 (d, 2H, *J* = 2 Hz), 3,00 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,76 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,17 min,

35

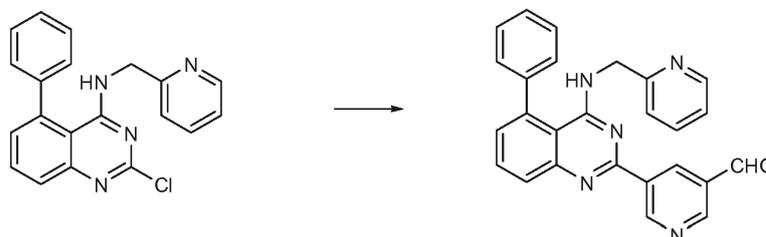
[M+1] = 476,2; HPLC Método A1: pureza del 98,7 %, tiempo de retención = 7,10 min.

EJEMPLO 191

5 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)acrilato de (E)-metilo

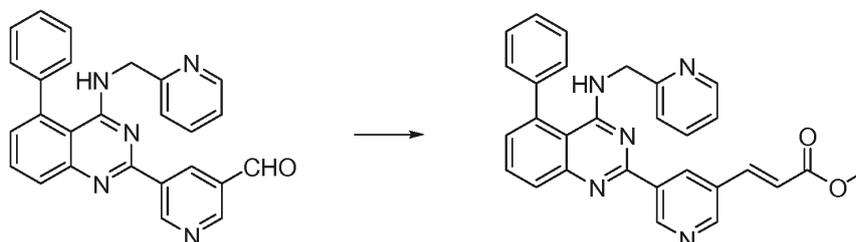


10 Etapa 1. Preparación de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinaldehído



15 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (2 g, 5,7 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y H₂O (8 ml) en nitrógeno se le añadieron 5-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinaldehído (1,48 g, 6,30 mmol), y carbonato potásico (2,39 g, 17,0 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y, después, se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,46 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 2,7 % de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinaldehído (1,8 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blancuzco. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,99 min [M+1] = 418,4.

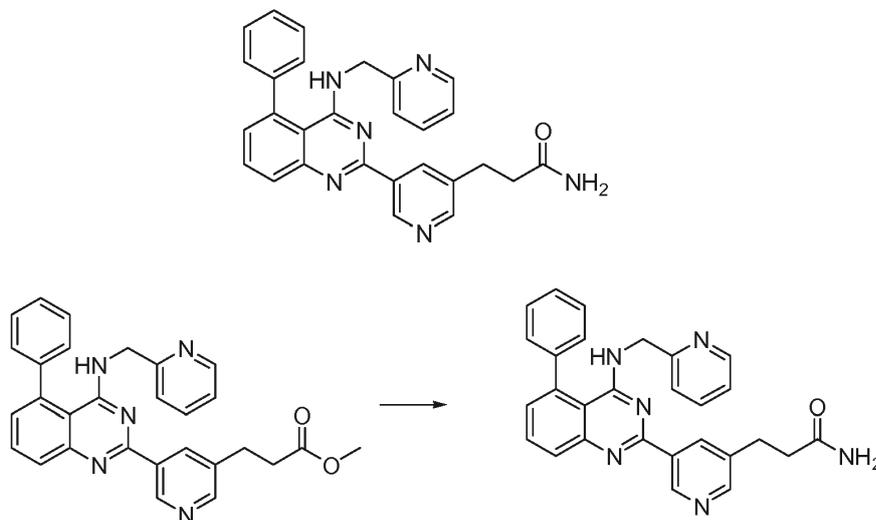
25 Etapa 2. Ejemplo 191



30 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (250 mg, 0,60 mmol) en THF (15 ml) se le añadió (trifenilfosforanilidina)acetato de metilo (300 mg, 0,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 20 % de EtOAc, hexano como eluyente para proporcionar el Ejemplo 191 (0,18 g, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,8, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-7,89 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 5H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,15 min [M+1] = 474,1; HPLC Método A1: pureza 99,0 %, tiempo de retención = 7,85 min.

40 EJEMPLO 192

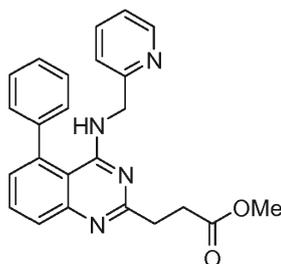
3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanamida



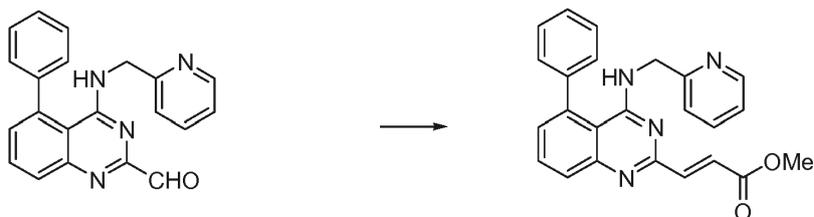
Una solución del Ejemplo 190 (0,1 g, 0,2 mmol) en NH_3 (2,0 M en MeOH, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente en un recipiente cerrado herméticamente durante 30 min. Después de este tiempo, el sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó con metanol enfriado con hielo. El sólido se purificó después mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 5 % de metanol en DCM como eluyente para proporcionar el Ejemplo 192 (35 mg, 35 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,45 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 4$ Hz); 7,88 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,0$ Hz); 7,80 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 7,72 (dt, 1H, $J = 1,2, 8$ Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,40-7,30 (m, 2H); 7,29 (dd, 1H, $J = 1,2, 7,2$ Hz); 7,23 (dd, 1H, $J = 5,2, 6,8$ Hz); 6,84 (t, 1H, 3,2 Hz); 4,73 (d, 2H, 4 Hz); 2,95 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 2,48 (t, 2H, 7,6 Hz). CLEM
 10 Método W: tiempo de retención 1,64 min, $[M+1] = 461,2$; HPLC Método A1: pureza del 99,1 %, tiempo de retención = 5,76 min.

EJEMPLO 193 (referencia)

20 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)propanoato de metilo



25 Etapa 1. Preparación de 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (E)-metilo

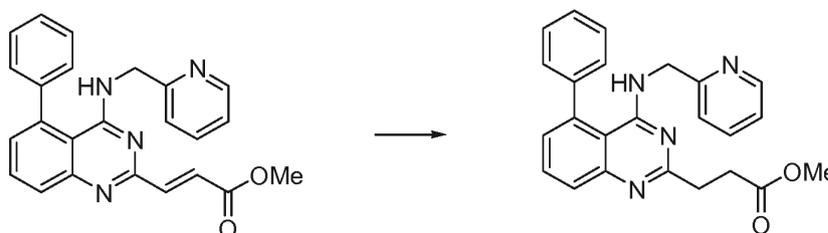


A una solución de fosonoacetato de trimetilo (0,225 g, 1,00 mmol) en THF (20 ml) se le añadió hidruro sódico al 95 % (0,050 g, 2,0 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y, después, a la mezcla de reacción se le añadió 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (Ejemplo 212, preparado de un modo similar al procedimiento descrito más adelante, 0,340 g, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro amónico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó

sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y al residuo resultante se sometió a una cromatografía en columna en gel de sílice usando MeOH al 5 % en cloroformo como eluyente, para proporcionar 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (E)-metilo (0,30 g, 72 %). CLEM Método V: tiempo de retención 1,94 min [M+1] = 411,2.

5

Etapla 2. Ejemplo 193



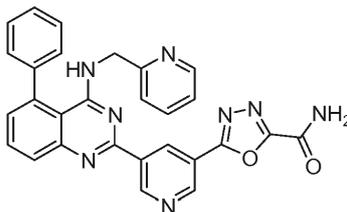
10 A una solución de 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) acrilato de (E)-etilo (0,150 g, 0,370 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró para proporcionar el Ejemplo 193 (110 mg, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,76-7,66 (m, 3H); 7,55-7,45 (m, 5H); 7,24-7,19 (m, 3H); 6,65 (a s, 1H); 4,54 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz); 3,60 (s, 3H); 3,06 (t, 2H, *J* = 6 Hz); 2,82 (t, 2H, *J* = 6 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,87 min, [M+1] = 399,4; HPLC Método A1: pureza 94,0 %, tiempo de retención = 6,32 min.

15

EJEMPLO 194

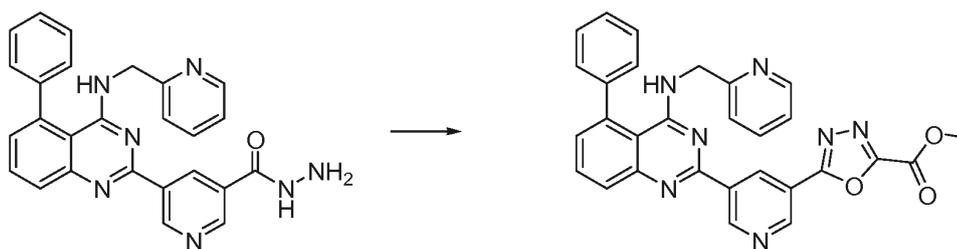
5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

20



Etapa 1. Preparación de 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo

25

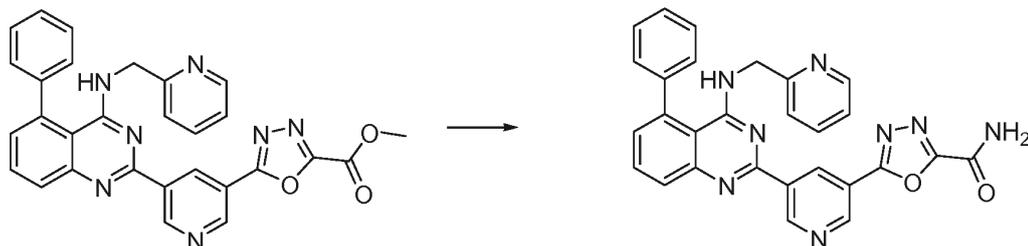


A una solución de 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinohidrazida (del Ejemplo 185, 0,30 g, 0,66 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,062 ml, 0,66 mmol) y carbonato potásico (0,273 g, 1,90 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de este tiempo, se añadió agua y la mezcla se extrajo en DCM, se secó y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM. Se añadieron anhídrido triflico (0,187 ml, 1,1 mmol) y piridina (0,149 ml, 1,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (100 ml). La capa de DCM se lavó con agua y salmuera. La purificación cromatográfica para proporcionar 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (270 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H). CLEM Método Q: tiempo de retención 1,39 min; [M+1] = 514,5; HPLC Método B: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

35

40

Etapla 2. Ejemplo 194

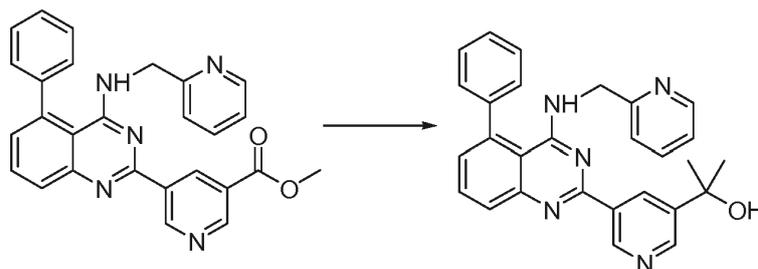


5 Una solución del 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (0,0700 g, 0,136 mmol) en NH_3 (2,0 M en MeOH, 10 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó en EtOAc/hexanos proporcionando el Ejemplo 194 (0,06 g, rendimiento del 99 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75-7,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H). CLEM Método Q: tiempo de retención 1,39 min $[\text{M}+1] = 499,50$. Método B HPLC: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

EJEMPLO 195

15

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propan-2-ol



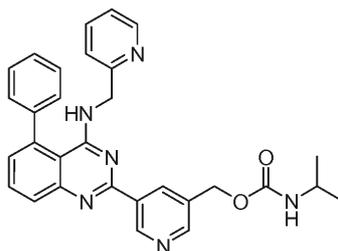
20 A una solución de 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinato de metilo (del Ejemplo 43, 0,30 g, 0,67 mmol) en THF (10 ml) se le añadió yoduro de metilmagnesio (3,3 ml, 10 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5 % de metanol en diclorometano), para proporcionar el Ejemplo 195 (0,090 g, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,85 (dt, 1H, $J = 7,2, 8$ Hz), 7,74 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 5H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,24 (t, 1H, $J = 4,8, 7,6$ Hz), 6,80 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 1,51 (s, 6H). Método B HPLC: pureza del 99,0 %, tiempo de retención = 7,26 min; CLEM Método E: tiempo de retención 1,8 min $[\text{M}+1] = 447,50$.

30

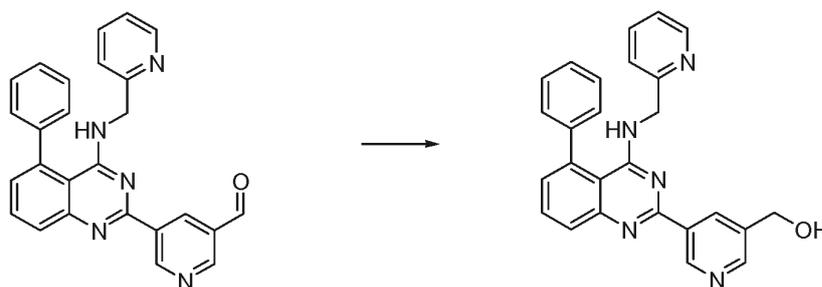
EJEMPLO 196

35

Isopropilcarbamato de (5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol

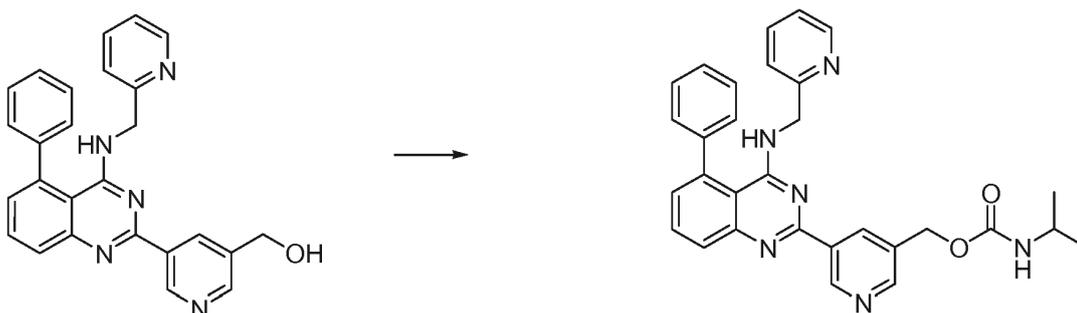


Etapa 1. Preparación de (5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol



5 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (del Ejemplo 191, 1,0 g, 2,4 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió NaBH_4 (0,28 g, 7,19 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después de este tiempo se añadió una solución saturada de cloruro amónico y la mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un 2 % de metanol en DCM como eluyente, para proporcionar (5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol (0,71 g, rendimiento del 71 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, 8,4 Hz), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H, $J = 1,2$ Hz, 7,6 Hz), 7,61-7,48 (m, 5H), 7,33 (d, 2H, $J = 19,2$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 7,23 (dt, 1H, $J = 1,6$, 7,2 Hz), 6,87 (t, 1H, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,47 (t, 1H, $J = 5,6$), 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 4,67 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz). CLEM Método U: tiempo de retención 1,46 min, $[\text{M}+1] = 420,2$; HPLC Método A2: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,77 min.

15 Etapa 2. Ejemplo 196

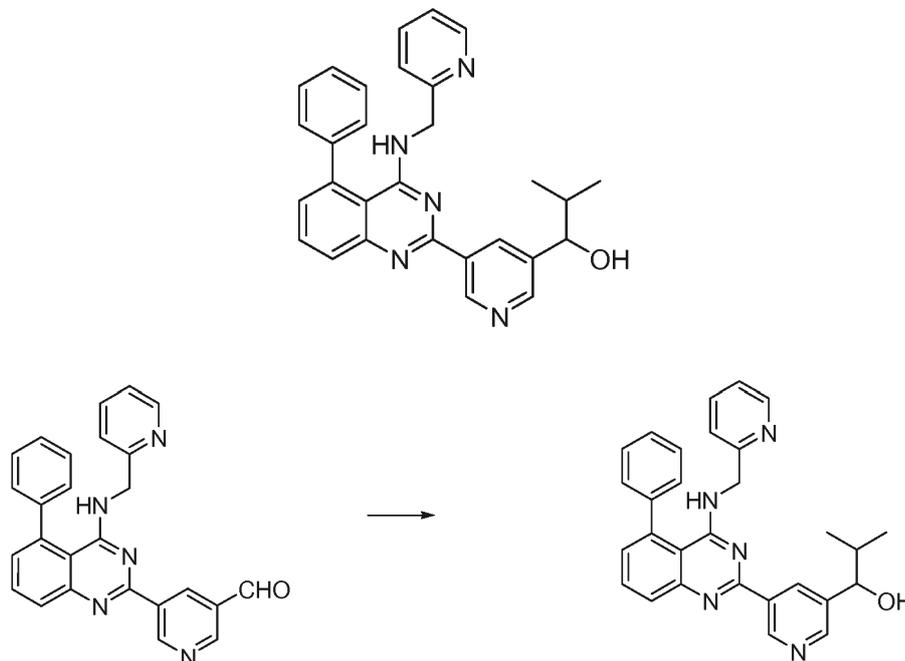


20 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metanol (0,050 g, 0,12 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DMAP (0,014 g, 0,12 mmol), seguido de isopropilisocianato (0,010 g, 0,12 mmol) a 0 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 45 °C, temperatura a la que se agitó durante 8 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de MeOH en DCM), para proporcionar el Ejemplo 196 (30 mg, rendimiento del 50 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,59 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,88 9dd, 1H, $J = 1,2$, 8 Hz); 7,84 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,73 (dt, 1H, $J = 1,6$, 7,6 Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,29 (m, 3H); 7,23 (dd, 1H, $J = 1,6$, 7,2 Hz); 6,87 (s a, 1H); 5,18 (s a, 1H); 4,75 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 3,72-3,60 (m, 1H); 1,08 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,00 min, $[\text{M}+1] = 505,4$; HPLC Método A1: pureza del 98,9 %, tiempo de retención = 8,12 min.

30

EJEMPLO 197

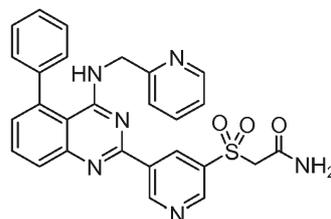
2-metil-1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propan-1-ol



A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinaldehído (del ejemplo 191, 0,15 g, 0,35 mmol) en THF a -78°C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 10 eq.). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico (2 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de MeOH en DCM) para producir el Ejemplo 197 racémico (20 mg, rendimiento del 12 %). El racemato se separó en los correspondientes enantiómeros usando HPLC quiral, para proporcionar el enantiómero 1 puro (4 mg) y el enantiómero 2 (3,5 mg), respectivamente. HPLC QUIRAL: (CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil (85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1 ml/min). Enantiómero 1: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 7,90 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 8,55 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,73 (dt, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz); 7,61-7,50 (m, 4H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz); 6,81 (s a, 1H); 5,42 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,74 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 4,45 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 2,00-2,90 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); 0,82 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,78 min, $[\text{M}+1] = 462,2$; HPLC Método A1: pureza del 99,0 %, tiempo de retención = 6,93 min. HPLC QUIRAL: Tiempo de retención 19,78 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil (hexano (85), etanol (15); caudal: 1 ml/min). Enantiómero 2: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 7,90 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 8,55 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,73 (dt, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz); 7,61-7,50 (m, 4H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz); 6,81 (s a, 1H); 5,42 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,74 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 4,45 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 2,00-2,90 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); 0,82 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,78 min, $[\text{M}+1] = 462,2$; HPLC Método A1: pureza del 96,9 %, tiempo de retención = 6,93 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 22,02 {CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil (hexano (85), etanol (15); caudal: 1 ml/min).

EJEMPLO 198

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)ilsufonil)acetamida



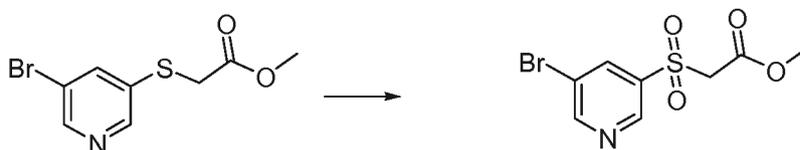
Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-iltio)acetato de metilo



- 5 A una solución de hidruro sódico (0,518 g, 21,0 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió, gota a gota, una solución de metiltioglicolato (2 g, 18 mmol) en DMF (6 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después de este tiempo, gota a gota se añadió una solución de 3,5-dibromopiridina (4,46 g, 18 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a TA durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hielo y la suspensión espesa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las
- 10 capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1,5 % de metanol en DCM) para producir 2-(5-bromopiridin-3-iltio) acetato de metilo (1,2 g, rendimiento del 24 %). CLEM Método A: tiempo de retención 1,49 min [M+1] = 262.

Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)acetato de metilo

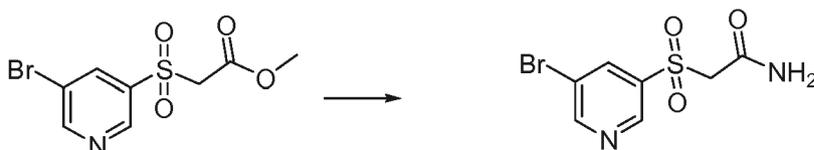
15



- A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-iltio)acetato de metilo (1,2 g, 4,6 mmol) en MeOH:H₂O (12 ml) a una proporción de 3:1 se le añadió oxone (2,8 g, 4,6 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se extrajo con DCM. Las
- 20 capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1,5 % de metanol en DCM) para producir 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)acetato de metilo (0,6 g, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,11 (d, 1H, J = 2 Hz); 9,02 (d, 1H, J = 2 Hz); 8,57 (t, 1H, J = 2 Hz); 4,95 (s, 2H); 3,63 (s, 3H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,12 min [M+1] = 294,0.
- 25

Etapa 3. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)acetamida

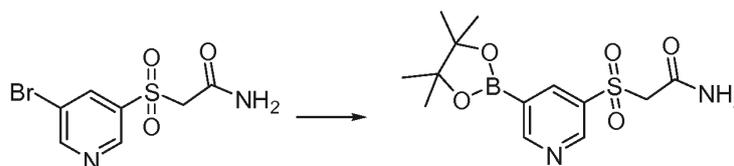
30



- A una solución de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)acetato de metilo (0,2 g, 0,67 mmol) se le añadió un 5 % de amoniaco en metanol (10 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, para proporcionar 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)acetamida (0,2 g)
- 35 en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método W: tiempo de retención 0,92 min [M-1] = 277,0.

Etapa 4. Preparación de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ilsulfonil)acetamida

40

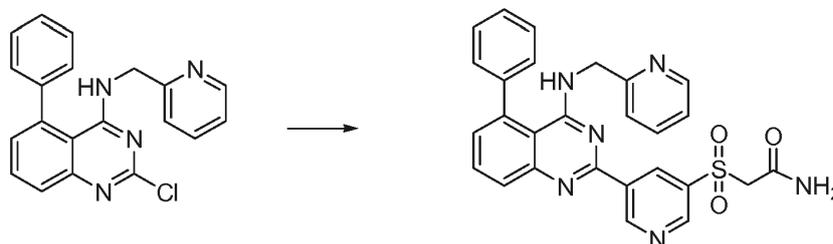


45

- Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)acetamida (0,2 g, 0,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,27 g, 1 mmol) y acetato potásico (0,2 g, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,028 g, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en el microondas hasta 100 °C, durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilsulfonil)acetamida (0,170 g), que se usó sin purificación adicional.

Etapla 5. Ejemplo 198



5

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,182 g, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1,2 ml) en nitrógeno se le añadieron 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilsulfonil)acetamida (0,170 g, 0,57 mmol) y carbonato potásico (0,215 g, 1,56 mmol). Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,042 g, 0,052 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el Ejemplo 198 (0,020 g, rendimiento del 8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,89 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz); 7,88 (dd, 1H, J = 7,2, 8,4 Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 2, 7,6 Hz); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,45 (a s, 1H); 7,39-7,33 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 6,96 (a s, 1H); 4,77 (d, 2H, J = 4 Hz); 4,49 (s, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,83 min, [M-1] = 509,0; HPLC Método A1: pureza del 96,2 %, tiempo de retención = 6,79 min.

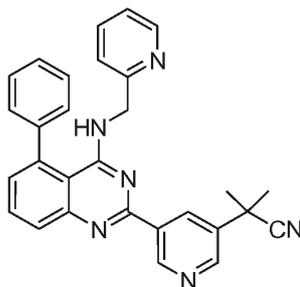
10

15

20

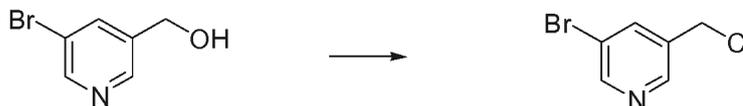
EJEMPLO 199

25 2-metil-2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo



30 Etapa 1. Preparación de 3-bromo-5-clorometilpiridina

30



A una solución de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (0,5 g, 2,68 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g, 82 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

40 Etapa 2. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetonitrilo

40



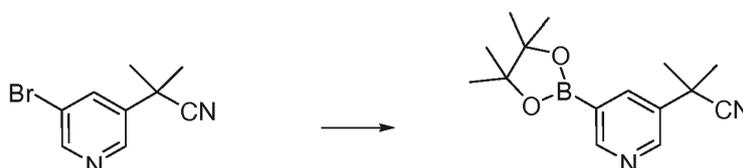
A una solución de 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,45 g; 2,18 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió cianuro potásico (0,21 g, 3,27 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-(5-bromopiridin-3-il)acetronitrilo (200 mg, 46,5 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,68 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,51 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,88 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 3,77 (s, 2H).

Etapa 3. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanonitrilo



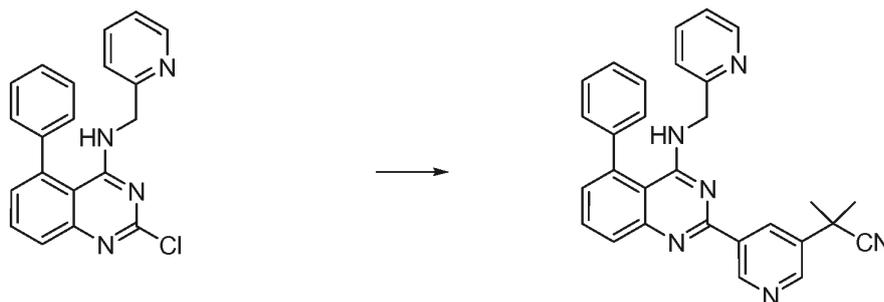
A una suspensión de NaH (95 %, 0,17 g, 7,1 mmol) en THF se le añadió una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetronitrilo (0,7 g, 3,0 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 30 min. Al finalizar este periodo, se añadió yoduro de metilo (0,66 ml, 8,9 mmol) y, después, la agitación continuó durante 16 h adicionales. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro amónico saturado y después se extrajo en acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (15 % de acetato de etilo en hexanos) para producir 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanonitrilo (0,35 g, 56 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,67 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,45 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,73 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Etapa 4. Preparación de 2-metil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)propanonitrilo



Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-metilpropanonitrilo (0,4 g, 1,77 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,67 g, 2,65 mmol) y acetato potásico (0,69 g, 1,40 mmol) en 7,04-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo, se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,11 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno y después en el microondas hasta 120 °C, durante 45 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (0,53 g), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 5. Ejemplo 199

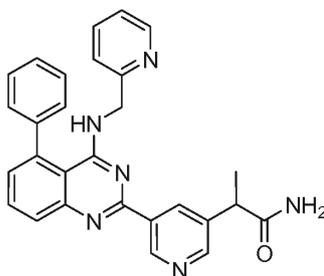


A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,4 g, 1 mmol) en 1,4-

dioxano (15 ml) y H₂O (1 ml) en nitrógeno se le añadieron 2-metil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (0,5 g, 2 mmol) y carbonato potásico (0,48 g, 3,5 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Al finalizar este periodo se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (85 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en (2 % metanol en diclorometano), para proporcionar el Ejemplo 199 (0,38 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, *J* = 1,2 Hz, 4,4 Hz), 7,84 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 8 Hz), 7,63-7,50 (m, 5H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,84 (s, 1H), 4,75 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz), 1,84 (s, 6H). CLEM Procedimiento Y: tiempo de retención 2,04 min, [M+1] = 457,0; HPLC Procedimiento A1: pureza del 99,1 %, tiempo de retención = 8,39 min.

EJEMPLO 200

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanamida

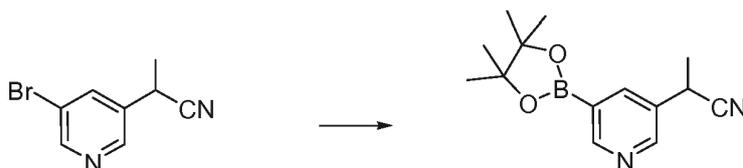


Etapa 1. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo



A una suspensión de NaH (95 %, 113 mg, 4,70 mmol) en DMF se añadió una solución de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetronitrilo (del ejemplo 199, 0,8 g, 4 mmol) en DMF. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió yoduro de metilo (0,3 ml, 4 mmol) y la agitación continuó durante 4 h adicionales. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro amónico saturado y después se extrajo en acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (30 % de EtOAc en hexanos) para producir 2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo racémico (200 mg, 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,67 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,53 (d, 1H, *J* = 5 Hz); 7,88 (t, 1H, *J* = 5 Hz); 3,94 (c, 1H, *J* = 7,6 Hz); 1,69 (d, 3H, *J* = 7,6 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,54 min [M+1] = 212,6.

Etapa 2. Preparación de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)propanonitrilo

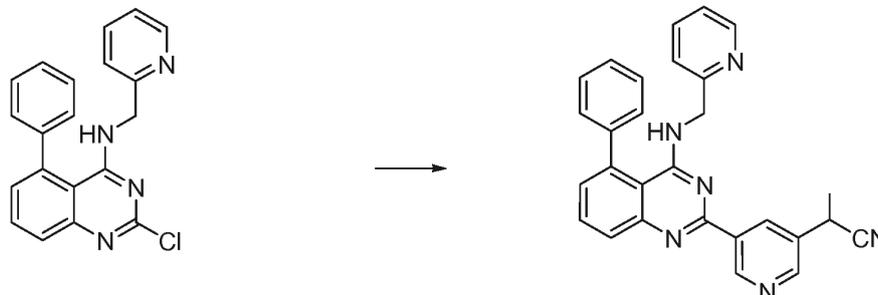


Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)propanonitrilo (0,1 g, 0,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,18 g, 0,70 mmol) y acetato potásico (0,19 g, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (28 mg, 0,038 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 45 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo racémico (0,12 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,83 min [M+1] = 258,8.

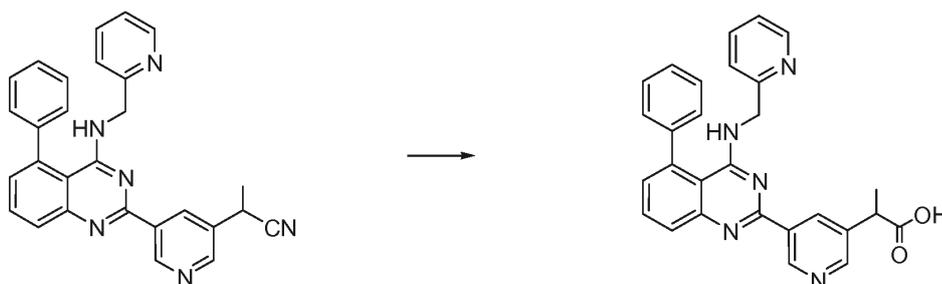
Etapa 3. Preparación de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo

5



10 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,12 g, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se le añadieron 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (0,120 g, 0,4 mmol) y carbonato potásico (0,14 g, 1 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo, se añadió el complejo cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,26 mg, 0,036 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 1 % de metanol en DCM, para proporcionar 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo (95 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,60 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,77 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, *J* = 6 Hz); 7,92 (dd, 1H, *J* = 1,2, 6,8 Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,58-7,52 (m, 5H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, 7,2 Hz); 6,86 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,76 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz); 4,59 (c, 1H, *J* = 7,2 Hz); 1,68 (d, 3H, 7,2 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,68 min [M+1] = 443,2.

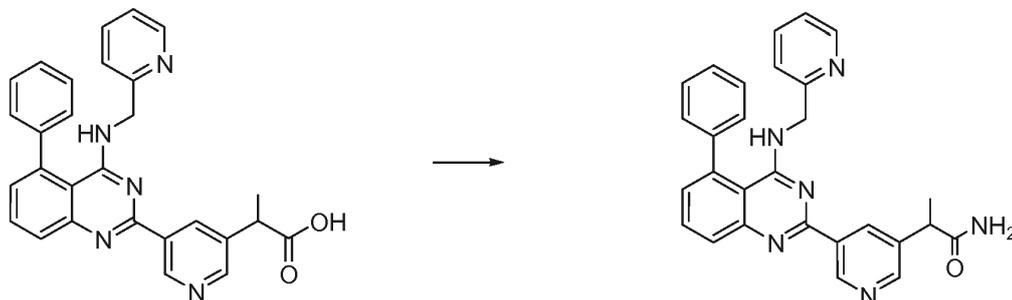
25 Etapa 4. Preparación de ácido 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanoico



30 A una solución de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanonitrilo racémico (0,08 g, 0,18 mmol) en etanol/agua (3,3 ml) se le añadió NaOH sólido (52 mg, 1,1 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la TA y después se añadió agua (5 ml). Tras finalizar la adición se añadió HCl 1,0 N a la mezcla de reacción para ajustar el pH A 6-7. Una vez al pH prescrito, la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir ácido 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il) propanoico racémico (32 mg, rendimiento del 39 %).

35

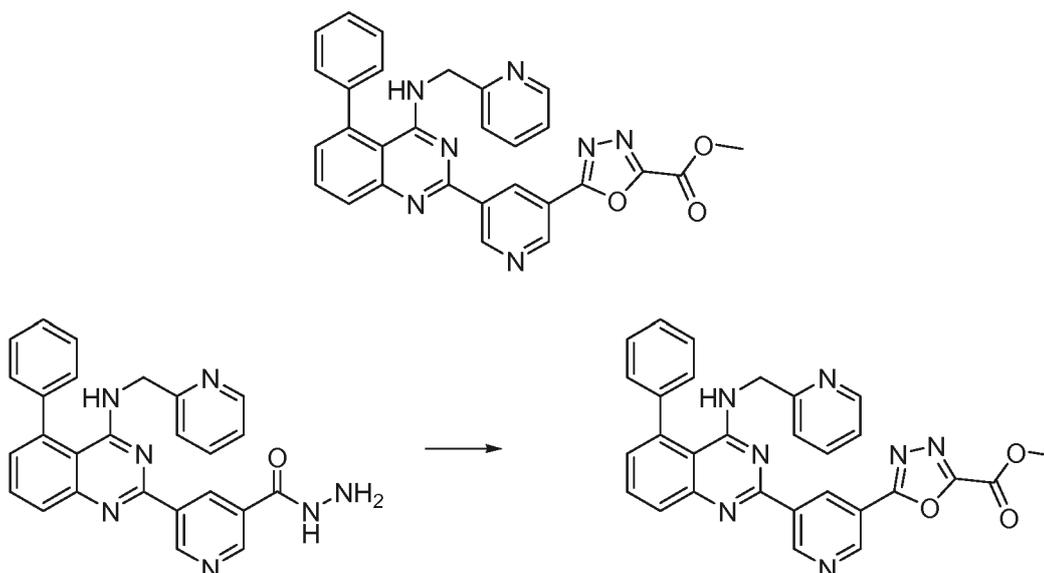
Etapa 5. Ejemplo 200



- 5 A una solución de ácido 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)propanoico racémico (0,08 g, 0,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron EDCI (0,04 g, 0,2 ml), HOBt (0,028 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 0,7 mmol), seguido de cloruro amónico (0,03 g, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida (5 % de metanol en diclorometano), para obtener el
- 10 Ejemplo 200 racémico (35 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blancuzco. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (CHIRAL HPLC (CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1 ml/min). Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,25 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, 7,2 Hz, 1H), 7,72 (dt, J= 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 6 Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J= 5,2 Hz, 6,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,74 (d, J= 4 Hz, 2H), 3,78 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J= 7,2 Hz, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 461,0; HPLC Método A1: pureza del 99,8 %, tiempo de retención = 6,04 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 15,43 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1 ml/min).
- 15 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,25 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, 7,2 Hz, 1H), 7,72 (dt, J= 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 6 Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J= 5,2 Hz, 6,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,74 (d, J= 4 Hz, 2H), 3,78 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J= 7,2 Hz, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 461,0; HPLC Método A1: pureza del 99,6 %, tiempo de retención = 6,06 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 19,08 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1 ml/min}.
- 20
- 25

EJEMPLO 201

5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo

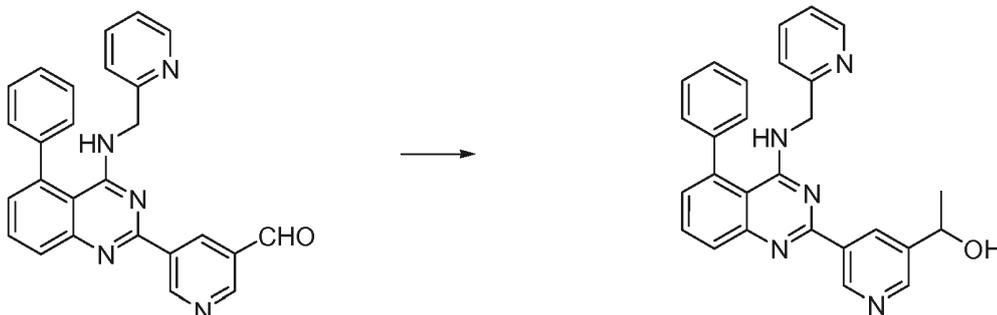
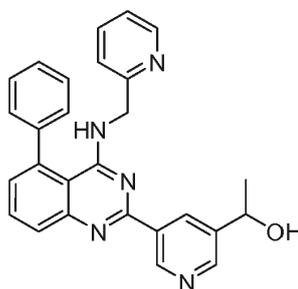


- 35 A una solución de 5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinohidrazida (del Ejemplo 185, 0,3 g, 0,66 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadieron 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,062 ml, 0,66 mmol) y carbonato potásico (0,273 g, 1,90 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de

este tiempo, se añadió agua (2 ml) y la mezcla de reacción se extrajo en DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron anhídrido trimetanosulfónico (0,19 ml, 1,1 mmol) y piridina (0,149 ml, 1,80 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y después se extrajo con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (2 % de metanol en diclorometano), para producir el Ejemplo 201 (270 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,87 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 9,32 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,98 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,87 (dd, 1H, *J* = 1,4, 4 Hz); 7,74 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,62-7,50 (m, 5H); 7,39-7,31 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, *J* = 5,2, 6,8 Hz); 6,95 (a t, 1H, *J* = 4,4 Hz); 4,77 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,05 (s, 3H). CLEM Método Y: tiempo de retención 2,07 min, [M+1] = 516,0; HPLC Método A1: pureza del 96,4 %, tiempo de retención = 8,75 min.

EJEMPLO 202

1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)etanol

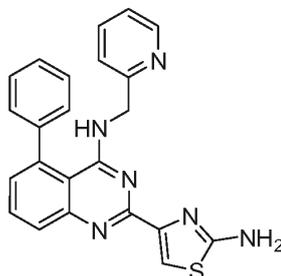


A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il) nicotinaldehído (del ejemplo 191, 0,3 g, 0,7 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,7 ml, 2 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro amónico (2 ml) agua y después se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el ejemplo 202 racémico (20 mg, rendimiento del 7 %), que se separó en los enantiómeros correspondientes mediante HPLC quiral {CHIRAL PAK IC 250 X 4,6 mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; Caudal: 1 ml/min} para producir el enantiómero 1 puro (11 mg) y el enantiómero 2 (12 mg), respectivamente. Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,50 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,73 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,90 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,83 (dd, 1H, *J* = 7,2, 8,4 Hz); 7,71 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, *J* = 3,2, 6,8 Hz); 6,82 (a t, 1H, *J* = 4 Hz); 5,45 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,92 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz); 4,74 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 1,45 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,60 min, [M+1] = 434,2; HPLC Método A1: pureza 99,8 %, tiempo de retención = 6,30 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 16,27 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1 ml/min)}. Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,50 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,73 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,90 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz); 7,83 (dd, 1H, *J* = 7,2, 8,4 Hz); 7,71 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,38-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, *J* = 3,2, 6,8 Hz); 6,82 (a t, 1H, *J* = 4 Hz); 5,45 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,92 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz); 4,74

(d, 2H, *J* = 4 Hz); 1,45 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,61 min, [M+1] = 434,2; HPLC Método A1: pureza del 96,8 %, tiempo de retención = 6,23 min. CHIRAL HPLC: Tiempo de retención 21,02 {(CHIRAL PAK IC (250 X 4,6) mm, 5 micrómetros; fase móvil 85 % hexano, 15 % etanol; caudal: 1 ml/min)}.

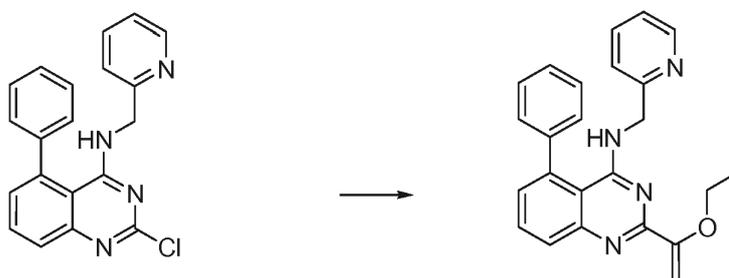
EJEMPLO 203 (referencia)

4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)tiazol-2-amina



5

Etapa 1. Preparación de 2-(1-etoxivinil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina

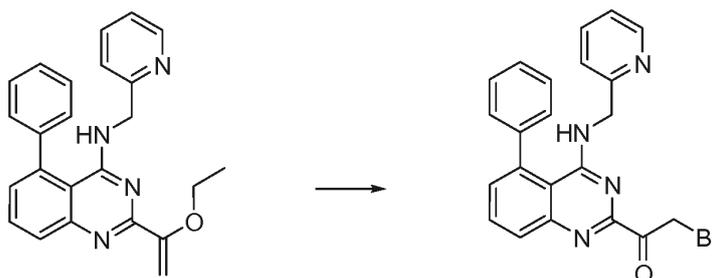


- 10 Al compuesto 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (1,0 g, 2,88 mmol) se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y la solución resultante se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron Pd(TPP)₂Cl₂ (0,202 g, 0,288 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (5,2 g, 14 mmol) en corriente de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C, donde se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra (20 % de acetato de etilo, hexano), para producir 2-(1-etoxivinil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (940 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,23 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,70 (dt, 1H, *J* = 2, 7,6 Hz), 7,45-7,58 (m, 5H), 7,20-7,30 (m, 3H), 6,61 (s a, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,60 (d, 2H, *J* = 4 Hz), 3,94 (c, 2H, *J* = 6,8 Hz), 1,40 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,952 min [M+1] = 383,2.

15

20

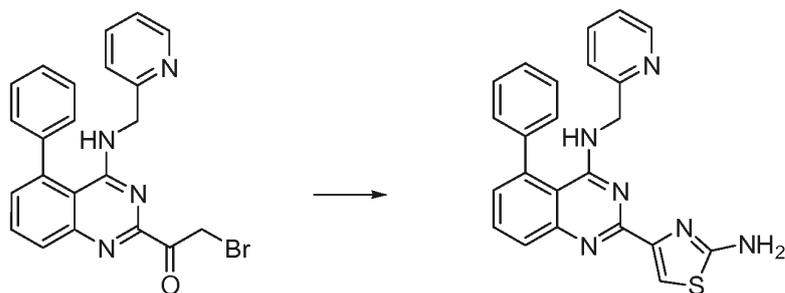
Etapa 2. Preparación de 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona



- 25 A 1,4-dioxano/agua (3:1) (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,55 g, 3,1 mmol). Después se añadió 2-(1-etoxivinil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,59 g, 1,5 mmol) en porciones pequeñas a 0 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de este tiempo, se añadió agua y la porción acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona (600 mg, pureza del 69 % mediante CLEM), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,996 min [M+1] = 433.

30

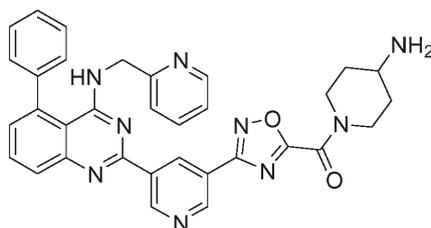
Etapa 3. Ejemplo 203



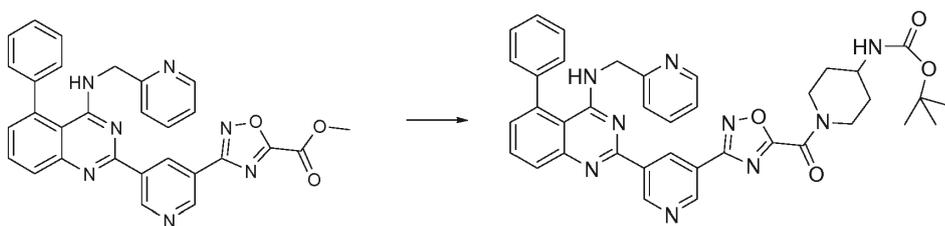
- 5 A una solución de 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona (75 mg, 0,17 mmol) en etanol (7 ml) se le añadió tiourea (14 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Después de este tiempo, el etanol se evaporó a presión reducida y se añadió DCM (25 ml). Tras finalizar la adición, la porción orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10 % y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (8 % de metanol en diclorometano), proporcionando el Ejemplo 203 (25 mg, 35 %) en forma de un semisólido negro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,24 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 7,80-7,67 (m, 3H); 7,45-7,59 (m, 6H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,07 (s, 2H); 6,56 (s a, 1H); 4,65 (d, 2H, J = 4,4 Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,59 min, [M+1] = 411,2; HPLC Método A1: pureza del 97,6 %, tiempo de retención = 6,52 min.

EJEMPLO 204

- 15 (4-aminopiperidin-1-il)(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

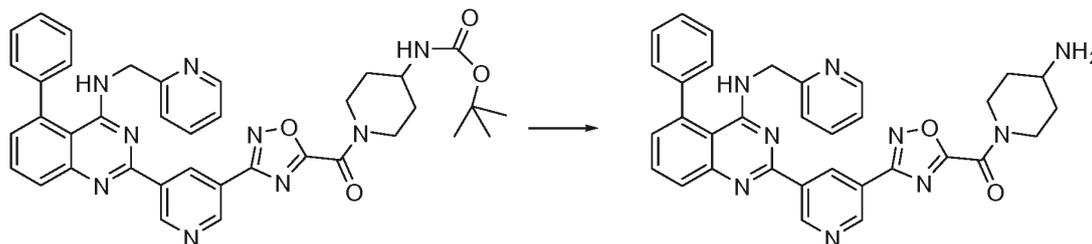


- 20 Etapa 1. Preparación de 1-(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



- 25 A una solución de 3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (del ejemplo 187, 0,2 g, 0,38 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió 4-(Boc-amino)piperidina (0,389 g, 1,90 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C, temperatura a la que se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, el etanol se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (1,6 % metanol en DCM) para producir 1-(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,1 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM Método T: tiempo de retención 2,08 min [M+1] = 684,2.

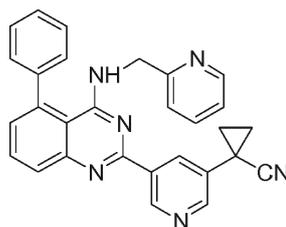
Etapa 2. Ejemplo 204



5 A una solución de 1-(3-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,1 mmol) en éter (3 ml) se añadió éter HCl (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de este tiempo se formó un precipitado y la solución se decantó en la mezcla de reacción. El sólido resultante se recristalizó en éter para producir el ejemplo 204 (0,022 g, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 954 (s, 1H), 826 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 796 (dd, 1H, *J* = 12, 8 Hz); 787 (dd, 1H, *J* = 72, 8 Hz); 772 (dd, 1H, *J* = 16, 76 Hz); 763-750 (m, 2H); 739-733 (m, 2H); 725 (t, 1H, *J* = 56 Hz); 695 (a s, 1H); 477 (d, 2H, *J* = 2 Hz); 430 (a d, 1H, *J* = 12 Hz); 402 (a d, 1H, *J* = 12 Hz); 340-336 (m, 1H); 321-313 (m, 1H); 304-295 (m, 1H); 195-180 (m, 2H); 143-128 (m, 2H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,65 min, [M+1] = 584,2; HPLC Método A1: pureza del 96,1 %, tiempo de retención = 6,08 min.

15 EJEMPLO 205

1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)ciclopropancarbonitrilo



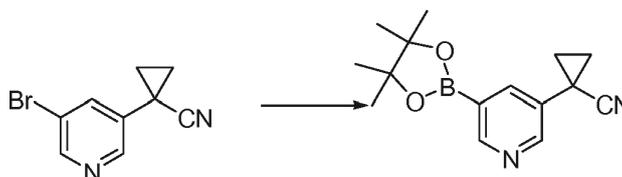
20

Etapa 1. Preparación de 1-(5-bromopiridin-3-il)-ciclopropanonitrilo



25 Una suspensión de 7 ml de NaOH (50/50 p/p en H₂O) se cargó con 2-(5-bromopiridin-3-il)acetronitrilo (del ejemplo 199: 0,36 g, 1,9 mmol). Se añadió 1-bromo-2-cloroetano (0,29 g, 2,10 mmol), seguido de una cantidad catalítica de cloruro de benciltriethylamonio (5 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 60 °C y después se vertió en agua. La solución resultante se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron para producir 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropancarbonitrilo (0,25 g, 41 %), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,49 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 7,78 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 3,94 (c, 2H, *J* = 7,6 Hz); 1,69 (d, 3H, *J* = 7,6 Hz). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,54 min [M+1] = 212,6.

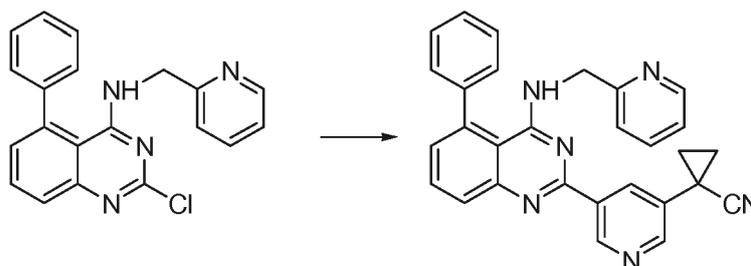
35 Etapa 2. Preparación de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)ciclopropancarbonitrilo



Una mezcla de 1-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanonitrilo (0,25 g, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,31 g, 1,2 mmol) y acetato potásico (0,44 g, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de

este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (94 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en el reactor microondas a 120 °C, durante 45 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (0,28 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,83 min [M+1] = 258,8.

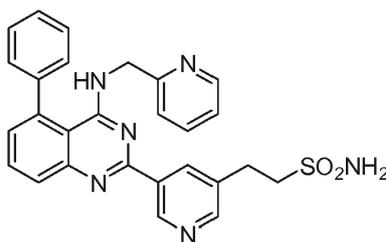
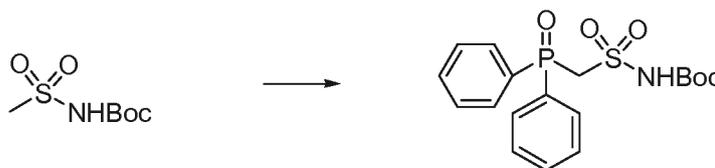
Etapa 3. Ejemplo 205



A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,12 g, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se le añadieron 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)ciclopropanonitrilo (0,12 g, 0,37 mmol), y carbonato potásico (0,15 g, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (27 mg, 0,037 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en (2 % metanol en DCM) para proporcionar el Ejemplo 205 (85 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 8,77 (s, 1H); 8,26 (d, 1H, *J* = 6 Hz); 7,92 (dd, 1H, *J* = 1,2, 6,8 Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 7,6 Hz); 7,58-7,52 (m, 5H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,24 (t, 1H, 7,2 Hz); 6,86 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 4,75 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz); 1,90 (dd, 2H, *J* = 4,8, 8 Hz); 1,90 (dd, 2H, *J* = 4,8, 8 Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,78 min, [M+1] = 455,2; HPLC Método A1: pureza 97,7 %, tiempo de retención = 7,75 min.

EJEMPLO 206

2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)etanosulfonamida

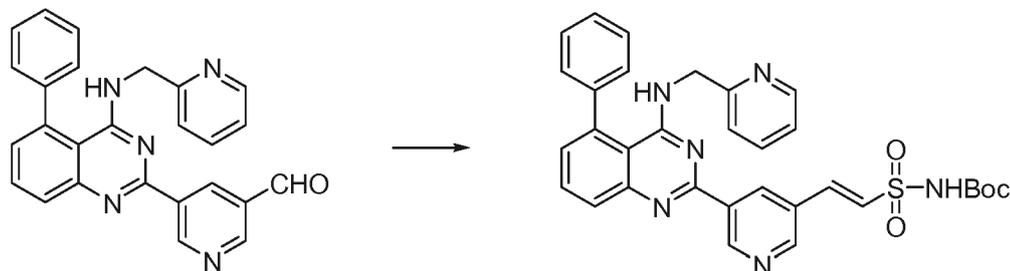
Etapa 1. Preparación de *tert*-butil(difenilfosforil)metilsulfonilcarbamato

A una solución de metilsulfonilcarbamato de *tert*-butilo (2 g, 10 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C se le añadió LDA (2 M en THF, 15,4 ml, 30,7 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después, gota a gota, se añadió cloruro difenilfosfínico (2,42 g, 10,2 mmol) a la reacción a -78 °C. Después de 90 min, se añadió agua (100 ml) y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH 5 con 5 % de HCl acuoso. El precipitado blanco que se formó se filtró y el sólido se secó al vacío para dar *tert*-

butil(difenilfosforil)metilsulfonilcarbamato (2,9 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2. Preparación de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)vinilsulfonilcarbamato de (E)-*tert*-butilo

5



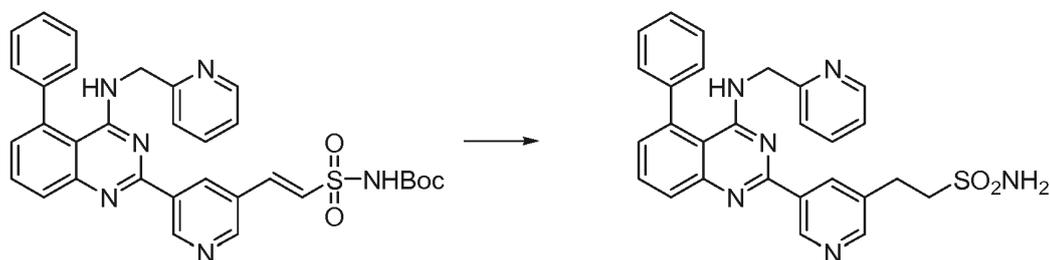
Una solución de {(difenilfosforil)metil}sulfonil}carbamato de *tert*-butilo (0,400 g, 1,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro sódico al 95 % (0,06 g, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinaldehído (del ejemplo 191: 0,505 g, 1,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro amónico acuoso saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (CHCl₃-MeOH 95:5). El material resultante se cristalizó de CH₂Cl₂-hexano para dar el 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino) quinazolin-2-il) piridin-3-il) vinilsulfonilcarbamato de (E)-*tert*-butilo (0,450 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,90 min [M+1] = 595,4.

10

15

Etapa 3. Ejemplo 206

20



A una solución de 2-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino) quinazolin-2-il)vinilsulfonilcarbamato de (E)-*tert*-butilo (0,210 g, 0,410 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió 10 % de paladio sobre carbono (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para producir un residuo. Al residuo se le añadió ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (CHCl₃-MeOH 95:5), seguido de recristalización (CHCl₃-hexano) para dar el ejemplo 206 (0,115 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,49 (s a, 1H), 8,63 (m a, 2H), 8,27 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 5H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,82 (s a, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 8 Hz, 2H). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,59 min, [M+1] = 497,2; HPLC Método A1: pureza del 99,6 %, tiempo de retención = 7,96 min.

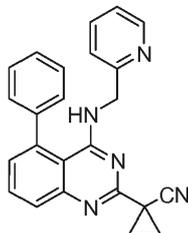
25

30

35

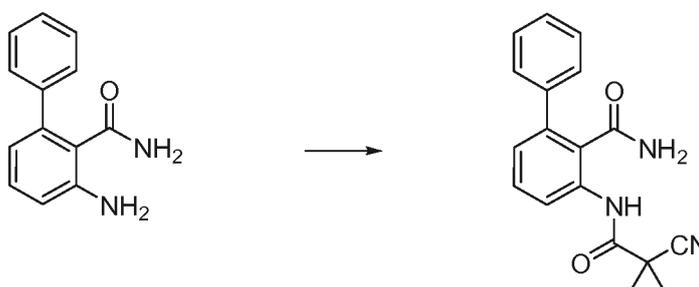
EJEMPLO 207 (referencia)

1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo



5

Etapa 1. Preparación de 3-(1-cianociclopropanocarboxamido)bifenil-2-carboxamida



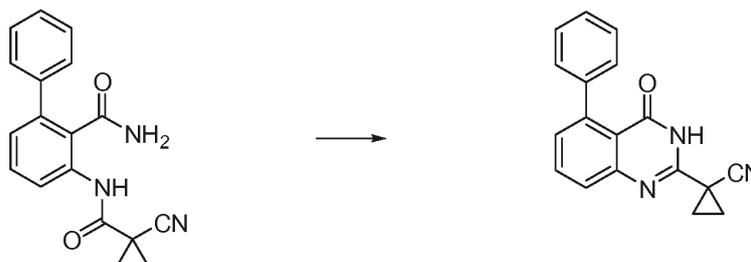
10

A una solución de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (0,75 g, 7 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron HATU (3,5 mg, 10 mmol) y DIPEA (3,4 ml, 20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió 3-aminobifenil-2-carboxamida (del ejemplo 218: 1 g, 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se lavó con agua y la fase orgánica se secó, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-(1-cianociclopropanocarboxamido)bifenil-2-carboxamida (0,75 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,53 min $[M+1] = 306,2$.

15

Etapa 2. Preparación de 1-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo

20

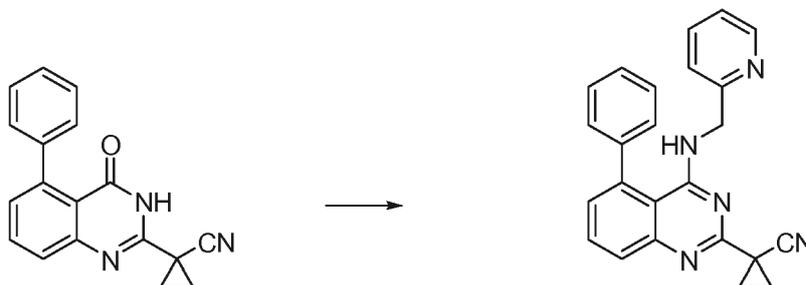


A una solución de 3-(1-cianociclopropanocarboxamido)bifenil-2-carboxamida (0,7 g, 2 mmol) en metanol se le añadió Na_2CO_3 (23 mmol) acuoso saturado y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (4 % de MeOH en DCM) para producir 1-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (0,65 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,810 min $[M+1] = 288,2$.

25

30

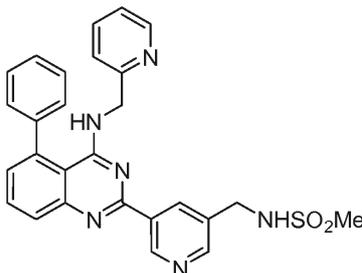
Etapa 3. Ejemplo 207



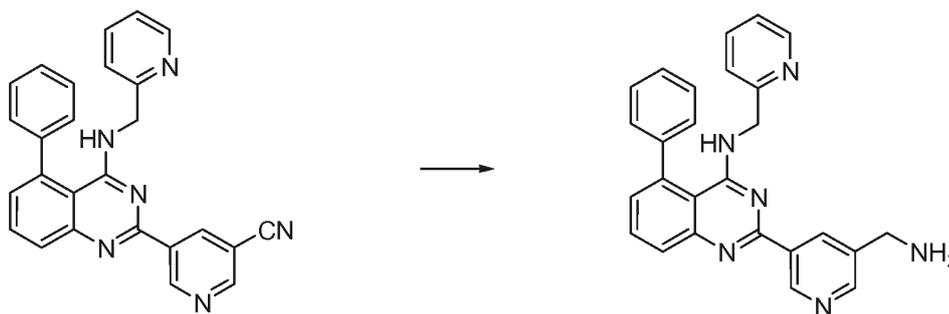
- 5 A una solución de 1-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)ciclopropancarbonitrilo (0,15 g, 0,52 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió DBU (0,25 g, 1,6 mmol) y BOP (0,3 g, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió aminometilpiridina (0,1 ml, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de MeOH en DCM) para dar el Ejemplo 207 (0,05 g, rendimiento del 25 %) en forma de sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,23 (s, 1H); 7,82-7,62 (m, 3H); 7,60-7,46 (m, 5H); 7,21-7,28 (m, 3H); 6,76 (t, 1H, J = 4 Hz); 4,52 (d, 2H, J = 4 Hz); 1,78-1,74 (m, 4H). CLEM CL-EM Método V: tiempo de retención 1,80 min, [M+1] = 378,2; HPLC Método A1: pureza del 95,2 %, tiempo de retención = 8,75 min.

15 EJEMPLO 208

N-((5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metil)metansulfonamida



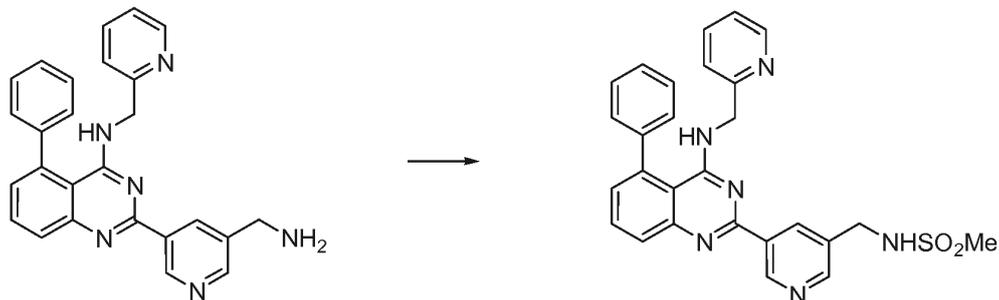
- 20 Etapa 1. Preparación de 2-(5-aminometil)piridin-3-il)-5-fenil-N(piridin-2-ilmetil)-quinazolin-4-amina



- 25 A una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)nicotinonitrilo (del ejemplo 183: 200 mg, 0,48 mmol) en 5 % de amoniaco en metanol (5 ml) se le añadió Ra-Ni (catalítico) y la suspensión espesa resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 2-(5-(aminometil)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, rendimiento del 50 %), que se usó sin purificación adicional.

30

Etapa 2. Ejemplo 208

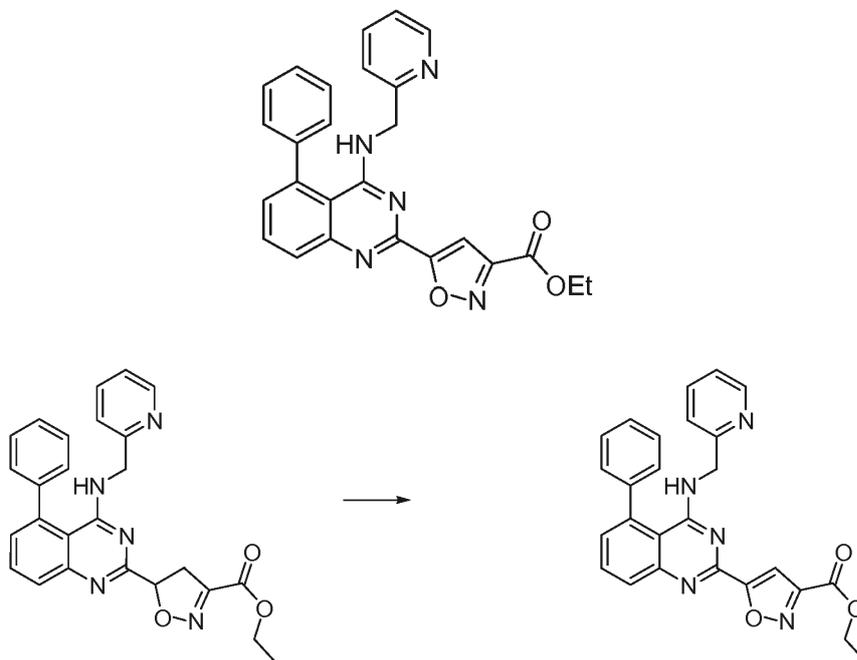


- 5 A una solución agitada de 2-(5-(aminometil)piridin-3-il)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,2 mmol) y TEA (0,063 ml, 0,46 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,24 ml, 0,3 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de agua (1 ml). La solución resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió
- 10 a cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM, 2:98) para proporcionar el Ejemplo 208 (40 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,56 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, J = 4 Hz); 7,91 (dd, 1H, J = 1,6, 4 Hz); 7,84 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,80-7,70 (m, 2H); 7,61-7,50 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,25 (a s, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,76 (d, 2H, J = 4 Hz); 4,35 (s, 2H); 2,98 (s, 3H). CLEM Método T: tiempo de retención 1,52 min, [M+1] = 497,2; HPLC Método A1: pureza del 98,5 %, tiempo de retención = 6,42 min.

15

EJEMPLO 209 (referencia)

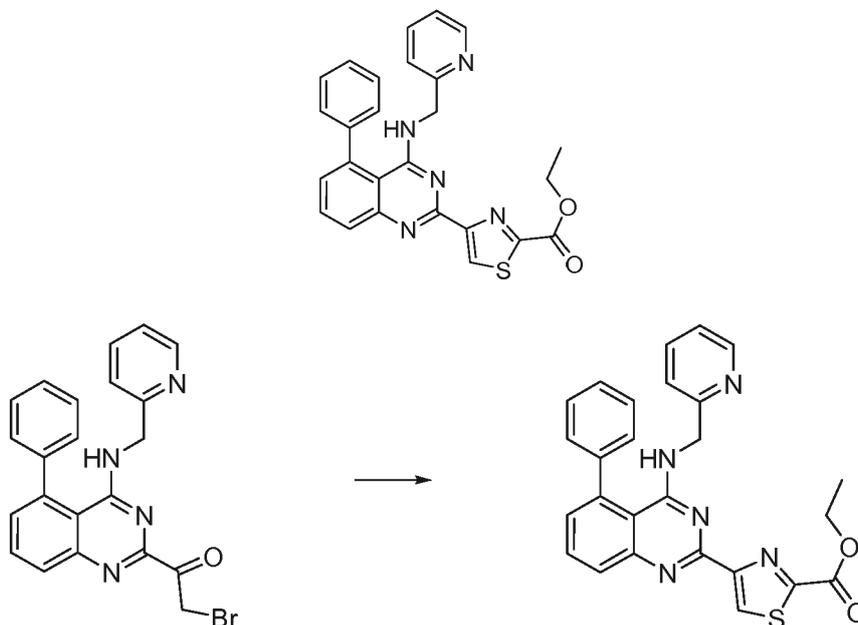
5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo



- 25 Una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (del ejemplo 215, véase el procedimiento descrito más adelante, 0,30 g, 0,66 mmol), DDQ (0,06 g, 0,3 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a 75 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (40 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener el ejemplo 209 (0,075 g, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,99-7,87 (m, 3H); 7,73 (dt, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz); 7,63-7,48 (m, 6H); 7,40-7,32
- 30 (m, 2H); 7,24 (dd, 1H, J = 5,6, 7,2 Hz); 7,03 (a s, 1H); 4,71 (d, 2H, J = 4 Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,81 min, [M+1] = 423,2; HPLC Método A1: pureza DEL 99,3 %, tiempo de retención = 7,31 min.

EJEMPLO 210 (referencia)

4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)tiazol-2-carboxilato de etilo



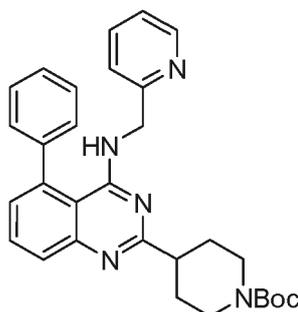
5

El compuesto 2-bromo-1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)etanona (del ejemplo 203: 0,5 g, 1 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y se añadió tiooxamato de etilo (0,15 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM (25 ml). La porción orgánica se lavó con solución al 10 % de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el Ejemplo 210 (0,13 g, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,94 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, J = 4 Hz); 7,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,87 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,74 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,50-7,60 (m, 5H); 7,30-7,36 (m, 2H); 7,25 (t, 1H, J = 6 Hz); 6,95 (s a, 1H); 4,75 (d, 2H, J = 4 Hz); 4,47 (c, 2H, J = 7,2 Hz); 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,243 min, [M+1] = 468,2. HPLC Método A1: pureza del 94,4 %, tiempo de retención = 7,522 min.

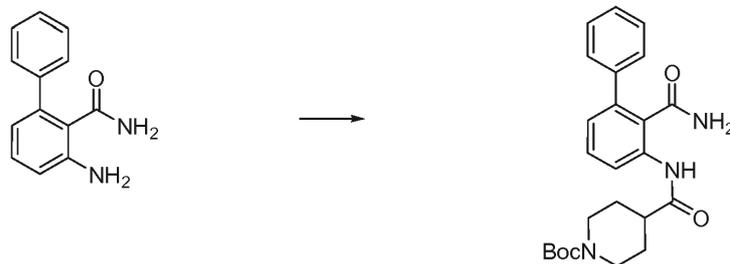
10

15

EJEMPLO 211 (referencia)

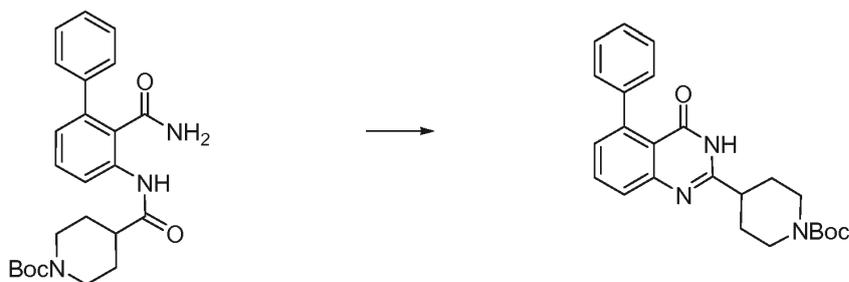
20 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Etapa 1. Preparación de 4-(2-carbamoilbifenil-3-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



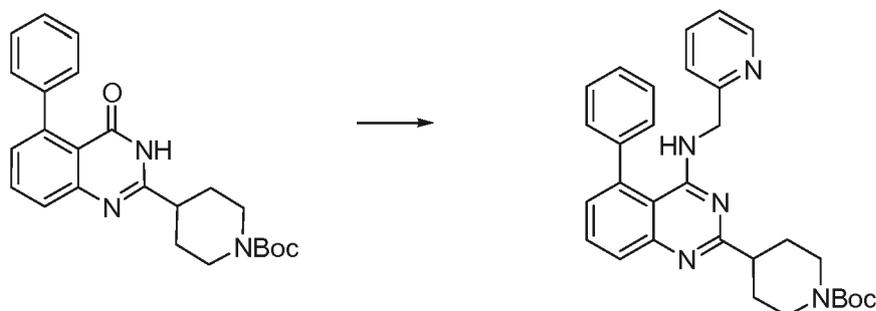
- 5 A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (2,4 g, 10 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron HATU (5,3 g, 14 mmol) y DIPEA (3,6 ml, 28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-aminobifenil-2-carboxamida (del ejemplo 218) (1,5 g, 7,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se lavó con agua, la porción orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (50 % de acetato de etilo en hexanos) para producir 4-(2-carbamoilbifenil-3-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método T: tiempo de retención 1,71 min [M+1] = 423,0.

Etapa 2. Preparación de 4-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 A una solución de 4-(2-carbamoilbifenil-3-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,4 mmol) en metanol se le añadió NaOMe (2,6 ml, 25 % en MeOH, 12,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con agua. La porción orgánica se secó, se concentró a presión reducida, para producir un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % de EtOAc en hexanos) para producir 4-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,60 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método W: tiempo de retención 2,07 min [M+1] = 422,2.

25 Etapa 3. Ejemplo 211

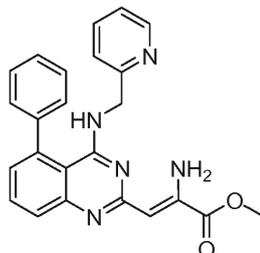


- 30 A una solución de 4-(4-oxo-5-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,6 g, 1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente se le añadieron DBU (0,45 g, 2,96 mmol) y BOP (0,98 g, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió aminometilpiridina (0,24 g, 2,22 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el ejemplo 211 (0,32 g, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,20 (s a, 1H); 7,86-7,68 (m, 3H); 7,60-7,52 (m, 5H); 7,32-7,17 (m, 3H); 6,64 (a, 1H); 4,60 (s a, 2H); 4,04 (d a,

2H, $J = 8,8$ Hz), 3,03-2,79 (m a, 3H), 1,94 (t a, 2H, $J = 13,6$ Hz), 1,72 (dd, 2H, $J = 11,2$ Hz, $J = 20$ Hz), 1,43 (s, 9H).
 CLEM Método W: tiempo de retención 1,80 min, $[M+1] = 475,2$. HPLC Método A1: pureza del 97,4 %, tiempo de retención = 8,08 min.

5 EJEMPLO 212 (referencia)

2-amino-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-metilo



10

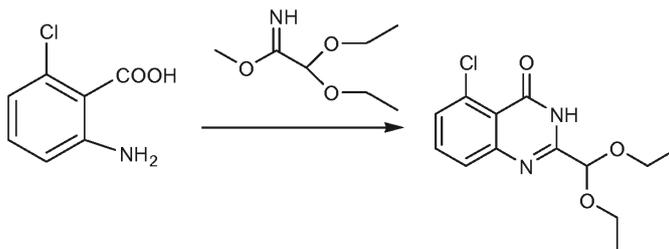
Etapa 1. Preparación de 2,2-dietoxiacetamida de metilo



15 A una solución agitada de dietoxiacetonitrilo (5 g, 38,75 mmol) en metanol seco (80 ml) se le añadió 1 ml de una solución al 20 % de metóxido sódico. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h, se inactivó con CO₂ sólido y después se concentró. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ para producir 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (6 g, 96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,95 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (c, 4H, $J = 7,2$ Hz); 1,16-1,13 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

20

Etapa 2. Preparación de 5-cloro-2-(dietoximetil)quinazolin-4(3H)-ona



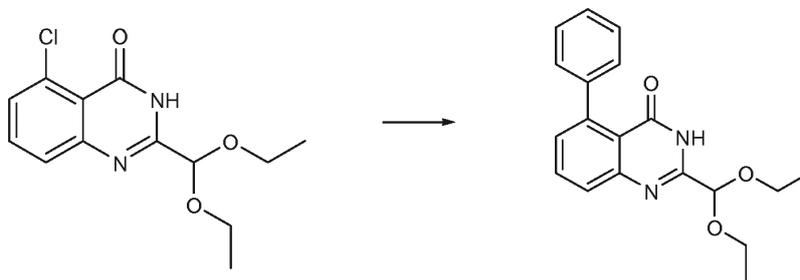
25

A una solución agitada de ácido 6-cloro-antranílico (6 g, 34,97 mmol) en EtOH (60 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron 1,5 equivalentes de TEA (14 ml, 104,9 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se calentó hasta 50 °C, temperatura a la que se agitó durante 30 min. Después de este tiempo se añadió 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (6 g, 41,96 mmol) en solución de etanol a través de una jeringuilla y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo, donde se agitó durante 24 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la TA y se evaporaron los volátiles. El residuo resultante se diluyó en agua, se extrajo con DCM y se lavó con solución de salmuera. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (25 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 5-cloro-2-(dietoximetil)quinazolin-4(3H)-ona (7 g, rendimiento del 60 %). CLEM Método W: tiempo de retención 1,5 min $[M+1] = 283$.

30

35

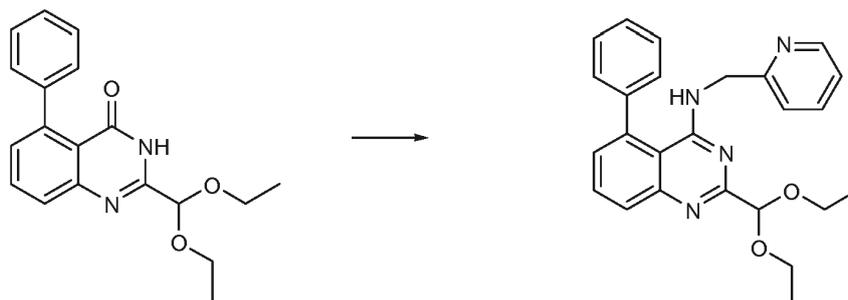
Etapa 3. Preparación de 2-(dietoximetil)-5-fenilquinazolín-4(3H)ona



- 5 A una solución de 5-cloro-2-(dietoximetil)quinazolín-4(3H)-ona (5 g, 17,68 mmol) en una mezcla de dioxano-agua (45:15 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (2,8 g, 22,9 mmol) y carbonato potásico (7,32 g, 53,05 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 min y después se añadió *tetra*quitrifenilfosfina paladio (2,04 g, 1,76 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo, momento en el que se agitó durante 24 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la TA, se concentró y después se diluyó con agua. La mezcla resultante se filtró a través de celite, se lavó con DCM y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-(dietoximetil)-5-fenilquinazolín-4(3H)-ona (4,5 g, rendimiento del 78 %). CLEM Método V: tiempo de retención 1,62 min $[\text{M}+1] = 325,0$.

15

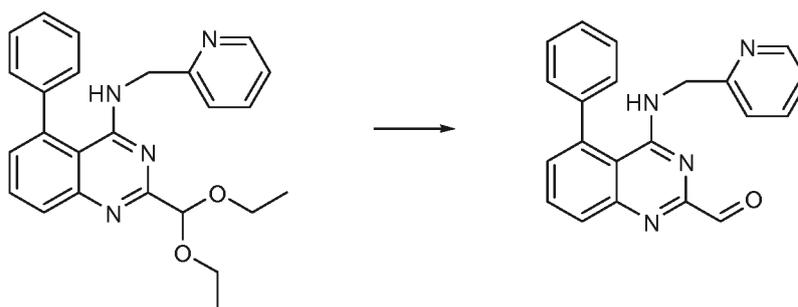
Etapa 4. Preparación de 2-(dietoximetil)-5-fenil-N-(piridinil-2-metil)quinazolín-4-amina



- 20 A una solución de 2-(dietoximetil)-5-fenilquinazolín-4(3H)ona (5 g, 15,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió reactivo BOP (10,25 g, 23,12 mmol) seguido de DBU (6,3 ml, 46,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora y después se añadió una solución de 2-aminometilpiridina (2,5 ml, 23,12 mmol) en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a TA en nitrógeno durante 20 h. Después de este tiempo, la solución se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con solución de salmuera. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (23 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-(dietoximetil)-5-fenil-N-(piridinil-2-metil)quinazolín-4-amina (3,3 g, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,21- (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,72-7,19 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 5H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,58 (d, 2H, $J = 4$ Hz); 3,77-3,60 (m, 4H), 1,17-1,13 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,69 min $[\text{M}+1] = 415,0$.

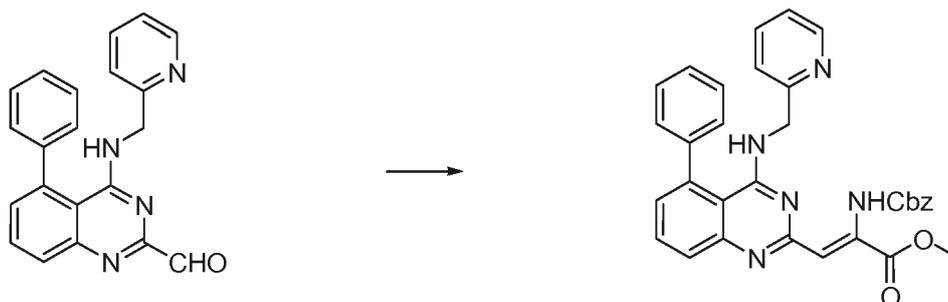
30

Etapa 5. Preparación de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolín-2-carbaldehído



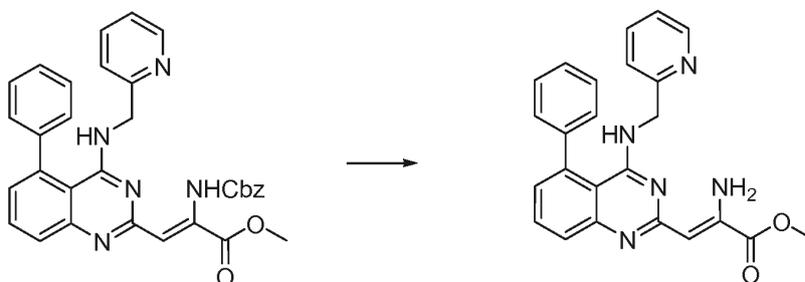
A una solución de 2-(dietoximetil)-5-fenil-N-(piridinil-2-metil)quinozolin-4-amina (3 g, 7,24 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió HCl (30 ml, 6 M). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta TA y después se concentró a presión reducida. Esta mezcla se diluyó con agua, se neutralizó con Na₂CO₃ sólido y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (1,5 g, 42 %). CLEM Método V: tiempo de retención 1,70 min [M+1] = 340,0.

Etapa 6. Preparación de 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-metilo



A una solución de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (0,9 g, 3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 2-benciloxycarbonilamino-2-(dimetoxifosfinil)acetato de metilo (0,96 g, 2,9 mmol) seguido de tetrametilguanidina (0,66 ml, 5,3 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexano) para producir 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-metilo (0,7 g (rendimiento del 48 %)). CLEM Método V: tiempo de retención 1,94 min [M+1] = 546,0.

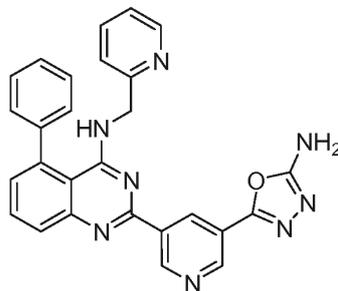
Etapa 7. Ejemplo 212



A una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)acrilato de (Z)-etilo (0,4 g, 0,7 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (40 mg). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno durante 20 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (23 % de acetato de etilo en hexano) para producir el Ejemplo 212 (0,3 g, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,72-7,68 (m, 3H), 7,54-7,45 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, *J* = 6 Hz); 5,97 (s, 1H), 4,55 (d, 2H, *J* = 2,8 Hz), 3,84 (s, 1H). CLEM Método V: tiempo de retención 1,74 min, [M+1] = 412,0; HPLC Método A2: pureza del 97,7 %, tiempo de retención = 8,90 min.

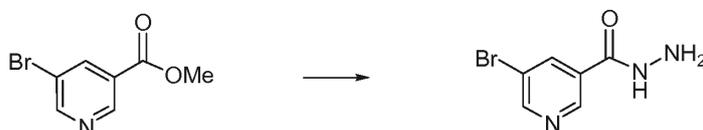
EJEMPLO 213

5-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



5

Etapa 1. Preparación de 5-bromonicotinohidrazida



10

A una solución de 5-bromonicotinato de metilo (5 g, 23 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió hidrato de hidracina (6 ml, 115 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 90 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y después se volvió a disolver en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para producir 5-bromonicotinohidrazida (3,4 g, 72 %). CLEM Método T: tiempo de retención 0,573 min [M+1] = 216,0, 218,0.

15

Etapa 2. Preparación de 5-(5-bromopiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

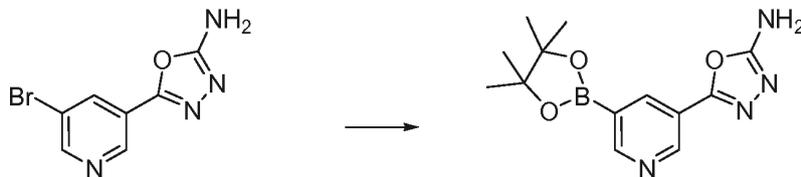


20

A una solución de 5-bromonicotinohidrazida (2 g, 9 mmol) en dioxano (48 mmol) se le añadieron bicarbonato sódico (0,78 g, 9,2 mmol) y 20 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min y después se añadió bromuro de cianógeno (1,17 g, 10 mmol). La solución transparente resultante se dejó agitar durante la noche a TA. Al finalizar este periodo, se recogió un precipitado de color rosado mediante filtración, para producir 5-(5-bromopiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (3,4 g, rendimiento del 72 %). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,43 min [M+1] = 239,0, 241,0.

25

Etapa 3. Preparación de 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina

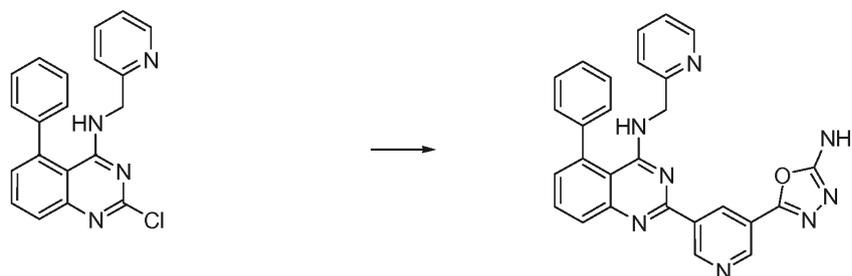


30

Una mezcla de 5-(5-bromopiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (0,2 g, 0,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,28 g, 1,0 mmol) y acetato potásico (0,25 g, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,055 g, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en un reactor microondas a 120 °C, durante 45 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina en bruto (0,3 g), que se usó sin purificación adicional.

35

Etapa 4. Ejemplo 213

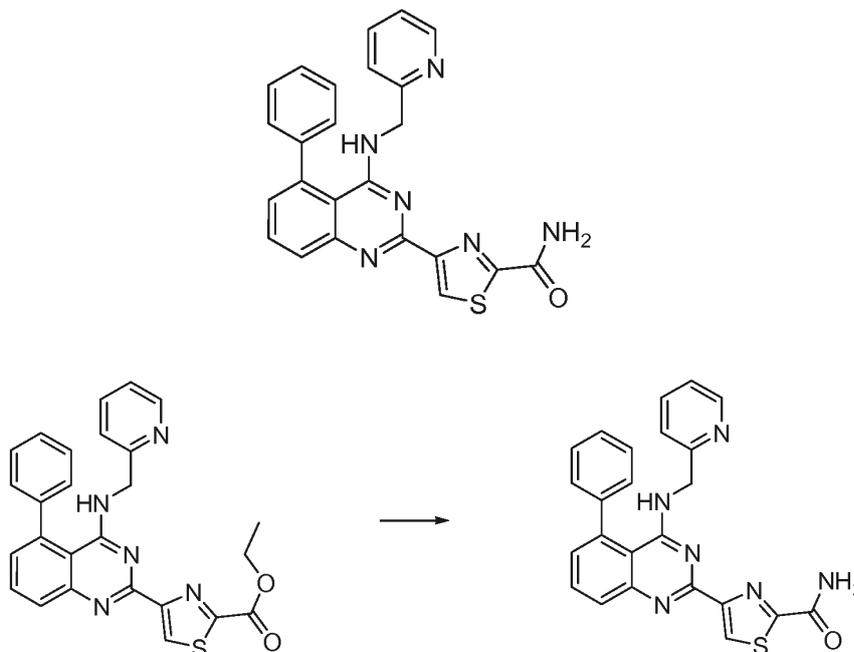


5

A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,2 g, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (0,55 ml) en nitrógeno se le añadieron 5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (0,2 g, 0,7 mmol) y carbonato potásico (0,24 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo, se añadió el complejo cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,047 g, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió después a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5 % de metanol en diclorometano), proporcionando el Ejemplo 213 (0,067 g, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H); 9,11 (s, 2H); 8,25-8,23 (m, 1H); 7,92 (d, 1H, *J* = 8 Hz); 7,86 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,73 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,60-7,50 (m, 5H), 7,46 (s a, 2H); 7,37-7,31 (m, 2H); 7,22 (t, 1H, *J* = 4 Hz); 6,93 (s a, 1H); 4,76 (d, 2H, *J* = 4 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,80 min, [M+1] = 473,2; HPLC Método A4: pureza del 95,9 %, tiempo de retención = 6,11 min.

EJEMPLO 214 (referencia)

25 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)thiazol-2-carboxamida



30

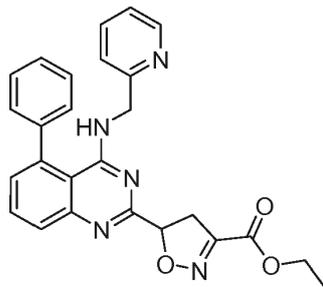
Una solución de 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)thiazol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 210, 90 mg, 0,19 mmol) en NH₃ (2,0 M en MeOH, 5 ml) se agitó a TA en un recipiente cerrado herméticamente durante 30 min. El sólido formado se filtró y se lavó con metanol enfriado con hielo. El sólido se purificó después mediante HPLC preparativa (Método S) para proporcionar el Ejemplo 214 (35 mg, rendimiento del 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,79 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,97 (s a, 1H); 7,90-7,81 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, *J* = 2, 7,6 Hz); 7,61-

35

7,49 (m, 5H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 1H); 6,77 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,73 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,85 min, $[M+1] = 439,2$; HPLC Método A1: Pureza del 95,2 %, tiempo de retención = 6,26 min. Método de HPLC preparativa: S.

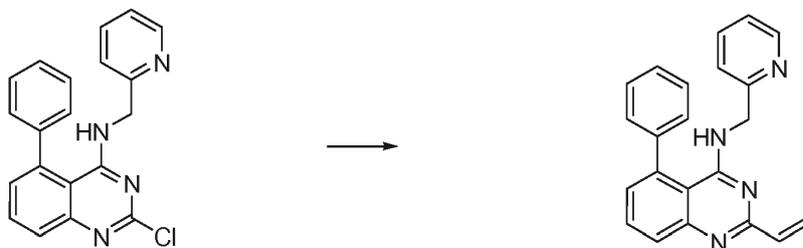
5 EJEMPLO 215 (referencia)

1-(5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)butan-1-ona



10

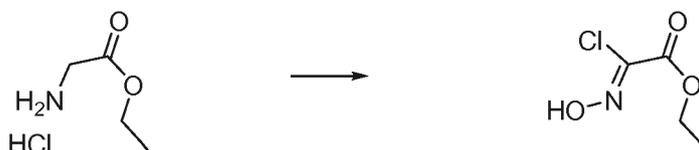
Etapa 1. Preparación de 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-vinilquinazolin-4-amina



15 A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,5 g, 1,44 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{TPP})_2\text{Cl}_2$ (0,101 g, 0,144 mmol) y tributilvinilestano (2,285 g, 7,20 mmol) en una corriente de nitrógeno. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 90 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetato de etilo, hexano) para producir 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-vinilquinazolin-4-amina (0,38 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,22 (dd, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,75 (s, 1H), 7,70 (dt, 1H, $J = 2$ Hz, 8 Hz), 7,45-7,56 (m, 5H), 7,20-7,28 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H, $J = 10,4$ Hz, 17,2 Hz), 6,64 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,56 (dd, 1H, $J = 1,6$ Hz, 17,2 Hz), 5,67 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 4,62 (d, 2H, $J = 4,0$ Hz). CLEM Método T: tiempo de retención 1,500 min, $[M+1] = 339,2$; HPLC Método A2: pureza del 98,1 %, tiempo de retención = 8,74 min.

25

Etapa 2. Preparación de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo



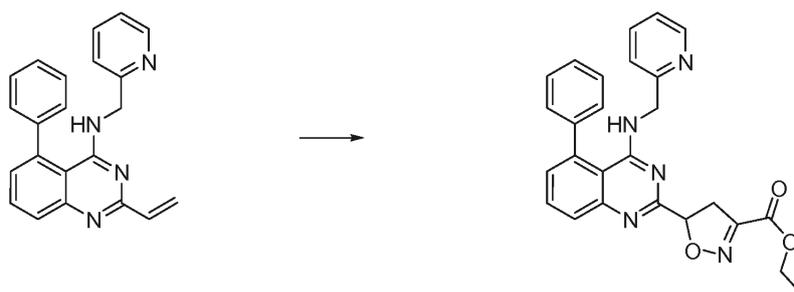
30

A una solución de clorhidrato de éster de glicina (2 g, 14 mmol) en 3 ml de agua se le añadió HCl concentrado (1,2 ml). Tras finalizar la adición, la solución resultante se enfrió hasta -5 °C y después se añadió una solución de nitrato sódico (1 g, 14 mmol) en agua (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después se añadió otra solución de nitrato sódico (1 g, 14 mmol) en agua (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. Al finalizar este periodo se añadió una solución de salmuera. La mezcla de reacción se extrajo con éter, se secó y se evaporó a presión reducida para producir 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo (1,6 g, 76 %), que se pasó a la siguiente etapa inmediatamente sin purificación adicional.

35

Etapa 3. Ejemplo 215

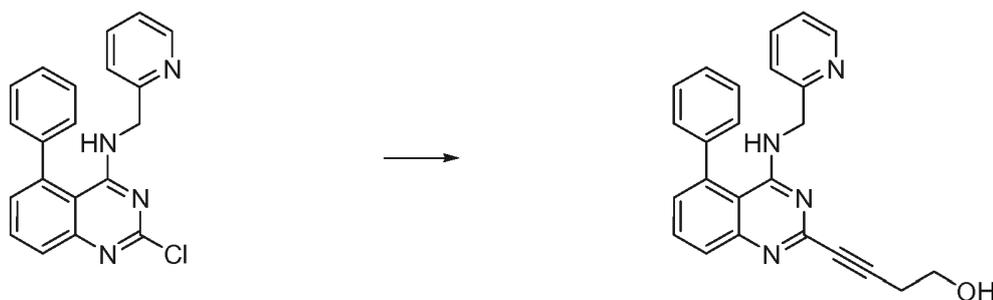
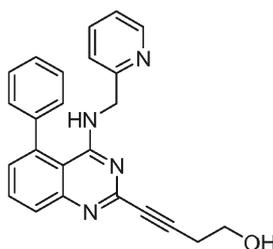
40



Una solución de 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-viniquinazolin-4-amina (0,4 g, 1 mmol), 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (Z)-etilo (0,534 g, 3,54 mmol) y trietilamina (0,358 g, 3,54 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ISCO (30 % de acetato de etilo en hexano), para producir el Ejemplo 215 (0,2 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz), 7,60-7,47 (m, 5H), 7,32 (dd, 1H, *J* = 2,4, 6,0 Hz), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,78 (s a, 1H), 5,74 (dd, 1H, *J* = 8, 12 Hz), 4,54 (dd, 2H, *J* = 4, 6,8 Hz), 4,31 (c, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,73 (dd, 1H, *J* = 8, 17,6 Hz), 3,60 (dd, 1H, *J* = 5,6, 17,2 Hz), 1,30 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,033 min, [M+1] = 454,4; HPLC Método A2: pureza del 95,1 %, tiempo de retención = 8,65 min.

EJEMPLO 216 (referencia)

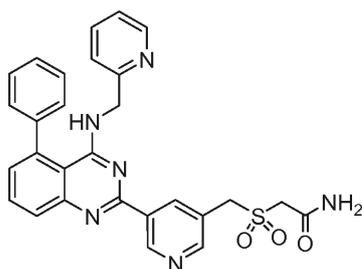
15 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)but-3-in-1-ol



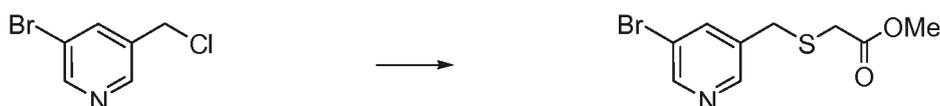
Una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,3 g, 0,9 mmol) y alcohol homopropargílico (0,07 ml, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se desgasificó con nitrógeno y después se añadieron Pd(PPP)₂Cl₂ (0,060 g, 0,085 mmol), trietilamina (0,4 ml, 4 mmol) y CuI (0,016 g, 0,080 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado resultante se diluyó con acetato de etilo y después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 % de metanol en hexanos), para producir el Ejemplo 216 (0,15 g, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,18 (s a, 1H); 7,88 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,77-7,72 (m, 2H); 7,60-7,48 (m, 5H); 7,38-7,30 (m, 3H); 7,26-7,22 (m 1H); 4,62 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 3,66 (t, 2H, 6,8 Hz); 2,67 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,72 min, [M+1] = 381,2; HPLC Método A1: pureza del 98,5 %, tiempo de retención = 6,03 min.

EJEMPLO 217

35 2-((5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piridin-3-il)metilsulfnil)acetamida



Etapa 1. Preparación de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetato de metilo

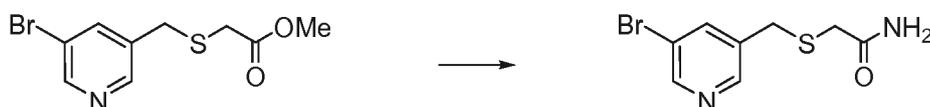


5

A una solución de 3-bromo-5-(clorometil)piridina (del ejemplo 199 (1,2 g, 5,8 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,97 g, 7,0 mmol) seguido de 2-mercaptoacetato de metilo (0,57 ml, 6,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La porción orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % de acetato de etilo en hexano) para producir 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetato de metilo (1,2 g, rendimiento del 80 %). CLEM Método Y: tiempo de retención 1,66 min $[M+1] = 276,0$.

10

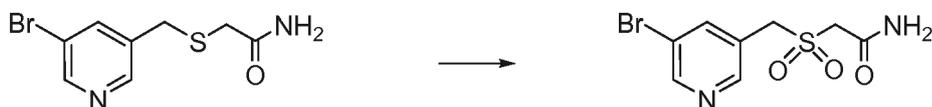
15 Etapa 2. Preparación de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetamida



20

Una solución de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetato de metilo (1,2 g, 4,5 mmol) en NH_3 (2,0 M en MeOH, 40 ml) se calentó a 80 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en EtOAc/hexanos para proporcionar 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetamida (0,8 g, rendimiento del 72 %) CLEM Método W: tiempo de retención 1,08 min $[M+1] = 263,0$.

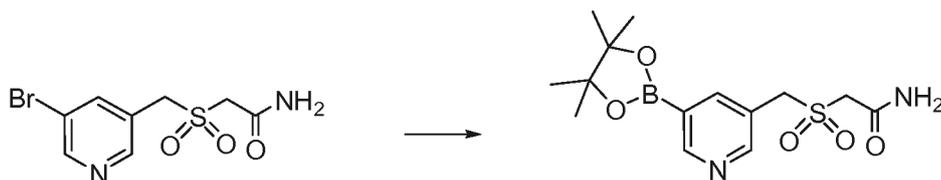
25 Etapa 3. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)metilsulfonil)acetamida



30

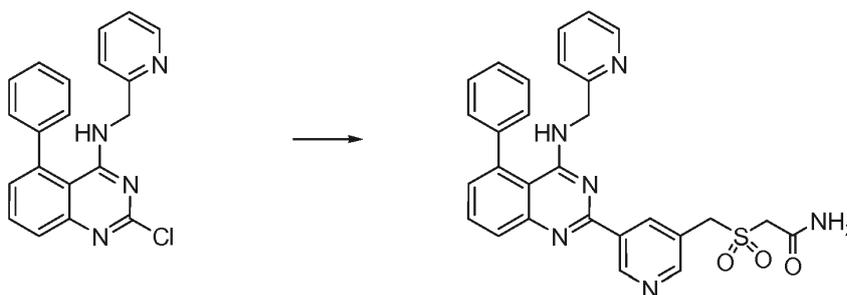
A una solución de 2-((5-bromopiridin-3-il)metiltio)acetamida (0,8 g, 3,0 mmol) en MeOH:H₂O (30:10 ml) se le añadió oxone® (2,5 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica se concentró para proporcionar 2-(5-bromopiridin-3-il)metilsulfonil)acetamida (0,6 g, 67 %). CLEM Método T: tiempo de retención 0,68 min $[M+1] = 293$.

35 Etapa 4. Preparación de 2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilsulfonil)acetamida



Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)metilsulfonyl)acetamida (10,3 g, 1,00 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,337 g, 1,30 mmol) y acetato potásico (0,3 g, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Después de este tiempo se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) diclorometano (0,066 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después en el reactor microondas a 120 °C, durante 45 min. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilsulfonyl)acetamida (440 mg) en forma de un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

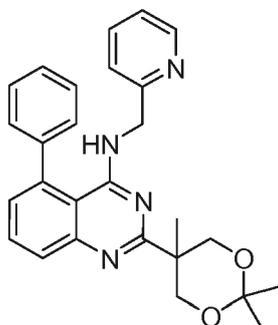
Etapa 5. Ejemplo 217



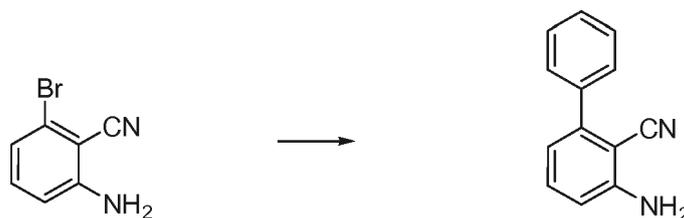
A una solución de 2-cloro-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 1, etapa 4, 0,3 g, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (2 ml) en nitrógeno se le añadieron 2-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilsulfonyl)acetamida (0,3 g, 0,9 mmol) y carbonato potásico (0,36 g, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y después se añadió el complejo de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (0,07 g, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 10 min con nitrógeno y después se agitó a 90 °C durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante TLC preparativa (5 % metanol en diclorometano), para proporcionar el Ejemplo 217 (100 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,62 (s, 1H); 9,84 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,23 (s a, 1H); 7,92-7,88 (m, 1H); 7,85 (t, 2H, *J* = 4 Hz); 7,72 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 7,60-7,50 (m, 6H); 7,40-7,28 (m, 2H); 7,22 (t, 1H, *J* = 8 Hz); 6,85 (s a, 1H); 4,85 (s, 2H); 4,73 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,06 (s, 2H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,70 min, [M+1] = 525,2; HPLC Método A2: pureza del 99,5 %, tiempo de retención = 5,91 min.

EJEMPLO 218 (referencia)

5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil)-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4-amina

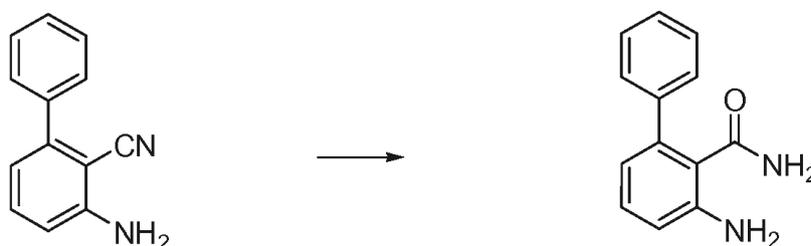


Etapa 1. Preparación de 3-aminobifenil-2-carbonitrilo



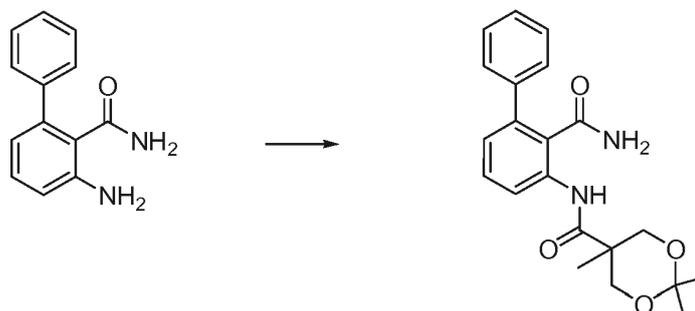
- 5 A una solución de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (5 g, 0,025 mmol) en tolueno (70 ml) se le añadió KOAc (5 g, 0,05 mmol), ácido fenilborónico (4,27 g, 0,035 mmol) y Pd(TPP)₂Cl₂ cat. La mezcla de reacción se calentó hasta 115 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y los volátiles se evaporaron para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1 % de EtOAc en hexanos), proporcionando 3-aminobifenil-2-carbonitrilo (3,2 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM Método Z: tiempo de retención 3,65 min [M+] = 195,2.

Etapa 2. Preparación de 3-aminobifenil-2-carboxamida



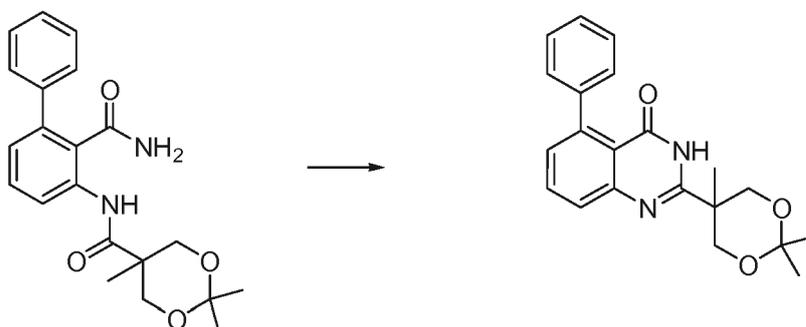
- 15 Una solución de 3-aminobifenil-2-carbonitrilo (4 g, 20 mmol) en etanol (20 ml) y NaOH acuoso (8 g, 200 mmol) se calentó a 100 °C en el reactor de microondas durante 1 h 30 min. Después de este tiempo, el etanol se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 3-aminobifenil-2-carboxamida (3,1 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,40-7,30 (m, 5H), 7,15 (s a, 1H), 7,11 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6,72 (dd, 1H, *J* = 0,8, 8 Hz), 6,52 (dd, 1H, *J* = 0,8, 8 Hz), 5,13 (s, 1H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,28 min [M+1] = 213,0.

Etapa 3. Preparación de N-(2-carbamoilbifenil-3-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxamida



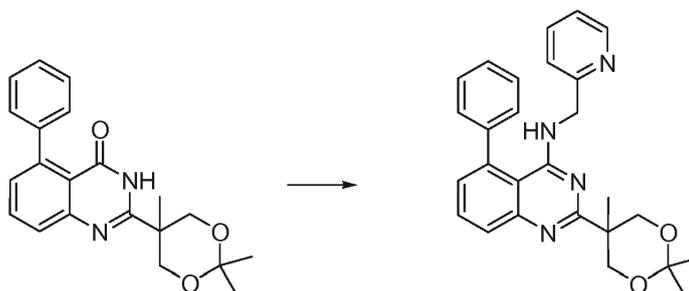
- 25
- 30 A una solución del ácido 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (0,6 g, 4 mmol) disponible en el mercado en DCM (30 ml) se le añadieron HATU (1,8 mg, 4,7 mmol) y DIPEA (1,6 ml, 23,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo se añadió 3-aminobifenil-2-carboxamida (0,6 g, 2,35 mmol) y la solución resultante se agitó durante 16 h. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25 % de acetato de etilo en hexanos) para producir N-(2-carbamoilbifenil-3-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxamida (0,25 g, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Método Y: tiempo de retención 1,69 min [M+1] = 367,2.
- 35

Etapa 4. Preparación de 5-fenil-2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



- 5 A una solución de N-(2-carbamoylbifenil-3-il)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxamida (0,23 g, 0,62 mmol) en metanol se le añadió NaOMe (0,25 ml, 25 % en MeOH, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua. La porción orgánica se secó y se concentró a presión reducida, para producir un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % de acetato de etilo en hexanos) para producir 5-fenil-2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,2 g, rendimiento del 91 %) pura en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,49 (s a, 1H), 7,77 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,36-7,28 (m, 5H), 7,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 4,27 (d, 2H, *J* = 12 Hz), 3,91 (d, 2H, *J* = 12 Hz), 1,40 (s, 3H), 1,35 (d, 6H, 10,2 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 2,01 min [M+1] = 351.

15 Etapa 5. Ejemplo 218

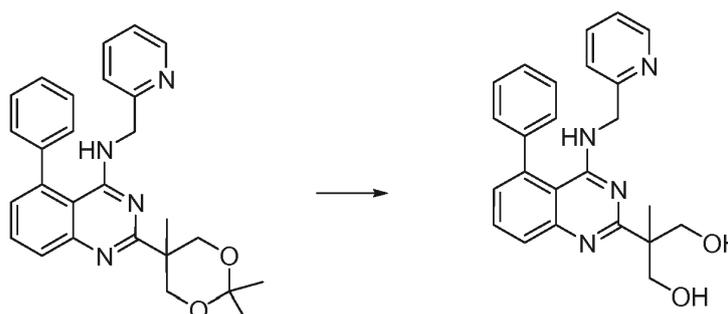


- 20 A una solución de 5-fenil-2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,22 g, 0,62 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron DBU (0,24 g, 1,57 mmol) y reactivo BOP (0,36 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió aminometilpiridina (0,11 ml, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30 % de EtOAc en hexanos) para producir el ejemplo 219 (0,18 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,26 (s a, 1H); 7,80-7,69 (m, 3H); 7,59-7,45 (m, 5H); 7,27-7,20 (m, 3H); 6,53 (s a, 1H); 4,55 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 4,31 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 3,79 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 1,38 (d, 6H, *J* = 4,8 Hz); 1,33 (s, 3H). CLEM Método W: tiempo de retención 2,37 min, [M+1] = 441; HPLC Método A1: pureza del 96,7 %, tiempo de retención = 6,87 min.

EJEMPLO 219 (referencia)

30

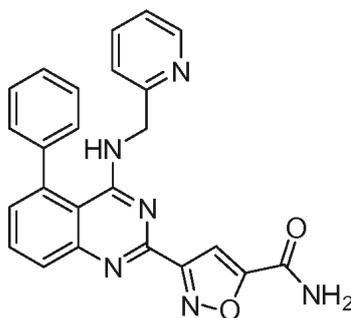
2-metil-2-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)propano-1,3-diol



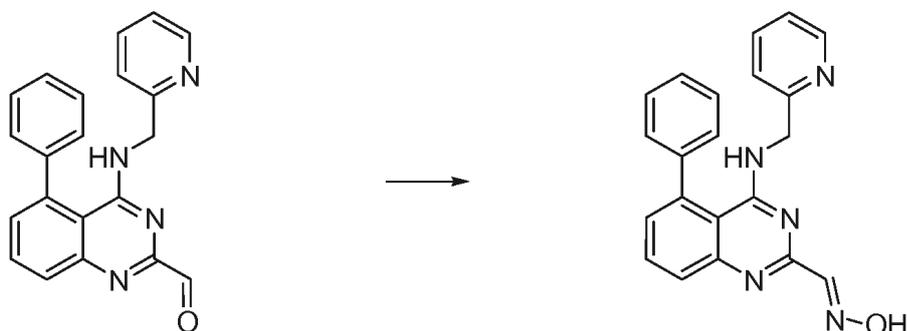
El compuesto 5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2,2,5-trimetil)-1,3-dioxan-5-il)quinazolin-4-amina (del ejemplo 218, 0,1 g, 0,23 mmol) se disolvió en éter (2 ml). Tras la disolución, se añadió HCl M en éter (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. Después de este tiempo, la solución resultante se neutralizó con solución de NaHCO₃ saturada. El éter se evaporó y el residuo de la capa acuosa se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2 % de metanol en diclorometano) para producir el Ejemplo 219 (56 mg, rendimiento del 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,24 (a s, 1H); 7,80-7,63 (m, 3H); 7,54-7,44 (m, 5H); 7,24-7,20 (m, 3H); 6,56 (a s, 1H); 4,57 (s, 2H), 4,56 (d, 2H, J = 6 Hz); 3,77 (d, 4H, J = 6 Hz); 1,23 (s, 3H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,77 min, [M+1] = 401; HPLC Método A1: pureza del 95,14 %, tiempo de retención = 9,78 min.

EJEMPLO 220 (referencia)

3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-5-carboxamida

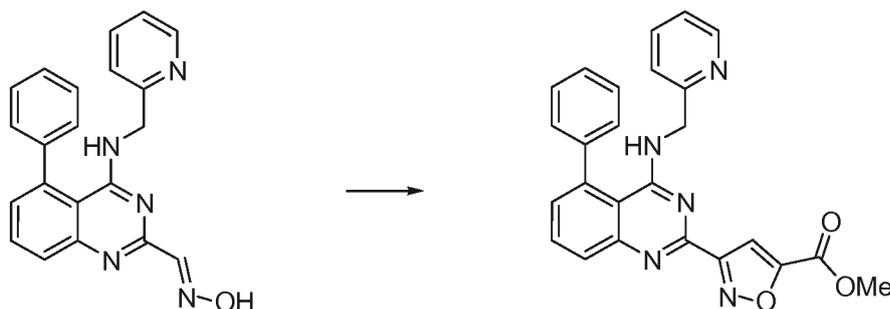


Etapla 1. Preparación de (E)-5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído



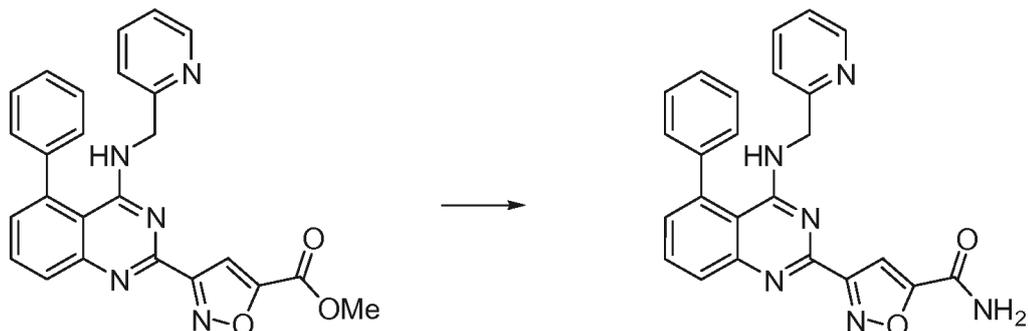
Una solución de 5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (del ejemplo 212, 0,62 g, 1,8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,19 g, 2,8 mmol) y acetato sódico (0,30 g, 3,7 mmol) en agua (10 ml) se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0,8 % de MeOH en DCM) para proporcionar (E)-5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (0,4 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM Método W: tiempo de retención 1,703 min [M+1] = 356,2.

Etapla 2. Preparación de 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-5-carboxilato de metilo



A una solución de oxima de (E)-5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolina-2-carbaldehído (0,32 g, 0,90 mmol) y metilpropiolato (0,227 g, 2,70 mmol) en acetonitrilo se le añadió CrO_2 (Magtrieve) (0,75 g, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA. Una vez a la temperatura prescrita, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1,5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolín-2-il)isoxazol-5-carboxilato de metilo (120 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blancuzco. CLEM Método W: tiempo de retención 2,185 min $[\text{M}+1] = 438,2$.

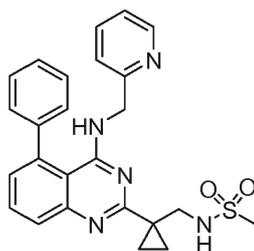
Etapa 3. Ejemplo 220



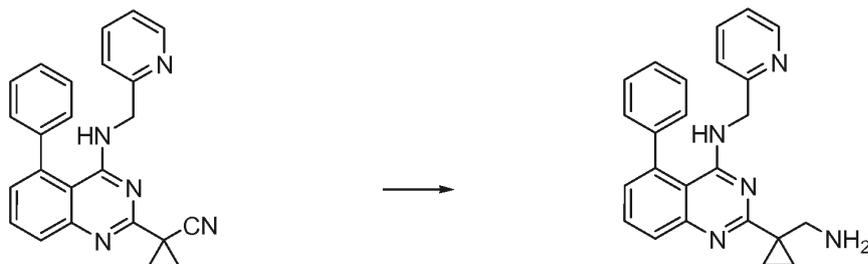
Una solución de 3-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolín-2-il)isoxazol-5-carboxilato (90 mg, 0,199 mmol) en NH_3 (2,0 M en MeOH, 5 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Método S) para proporcionar el Ejemplo 220 (35 mg, rendimiento del 42 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,45 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,92-7,85 (m, 2H); 7,73 (dt, 1H, $J = 1,2, 7, 6$ Hz); 7,67 (s, 1H); 7,60-7,49 (m, 5H); 7,40-7,30 (m, 3H); 7,24 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 7,00 (t, 1H, $J = 4$ Hz); 4,69 (d, 2H, $J = 4$ Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,74 min, $[\text{M}+1] = 423,2$. HPLC Método A1: pureza del 99,3 %, tiempo de retención = 6,78 min.

EJEMPLO 221 (referencia)

N-((1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolín-2-il)ciclopropil)metil)metansulfonamida



Etapa 1. Preparación de 2-(1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetil)quinazolín-2-il)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolín-4-amina

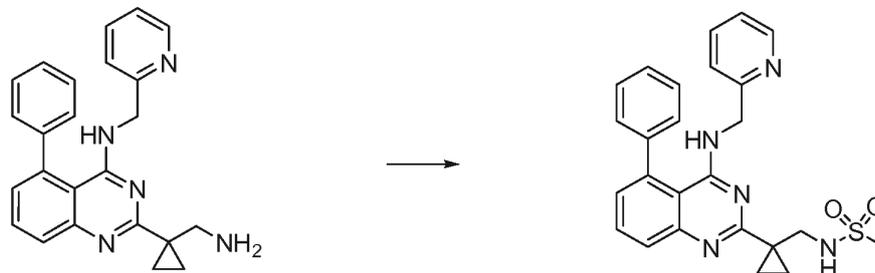


A una solución de 1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolín-2-il)ciclopropancarbonitrilo (Ejemplo 207, 0,6 g, 2 mmol) en metanol amoniacal 7 M (10 ml) se le añadió Ra-Ni (200 mg). La suspensión espesa resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró

a presión reducida para producir 2-(1-(aminometil)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (380 mg, rendimiento del 63 %), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. Ejemplo 221

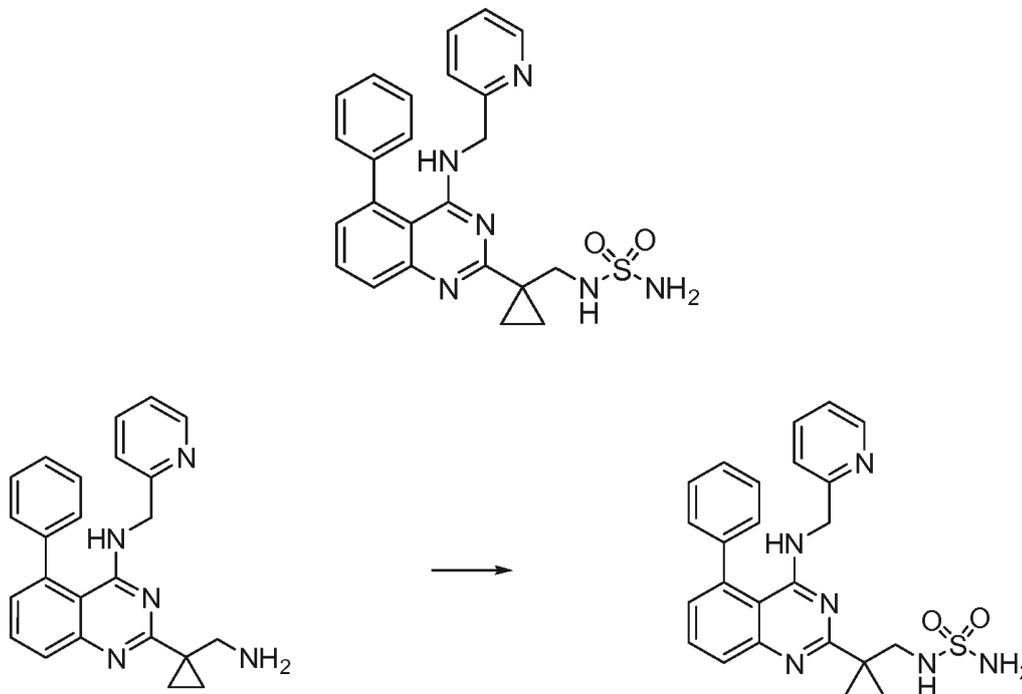
5



A una solución agitada de 2-(1-(aminometil)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (60 mg, 0,16 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,43 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de metansulfonilo (0,015 ml, 0,18 mmol) gota a gota a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA donde se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (15 % de EtOAc, hexano), para proporcionar el Ejemplo 221 (25 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,25 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 7,80-7,68 (m, 3H); 7,60-7,43 (m, 5H); 7,27-7,15 (m, 3H); 6,95 (t, 1H, J = 6 Hz), 6,53 (s, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,54 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,99 (s, 3H), 1,30 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 1,01 (d, 2H, J = 2,4 Hz). CLEM Método V: tiempo de retención 1,77 min, [M+1] = 460,0; HPLC Método A1: pureza del 99,1 %, tiempo de retención = 6,29 min.

20 EJEMPLO 222 (referencia)

N-((1-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)ciclopropil)metil)sulfamida

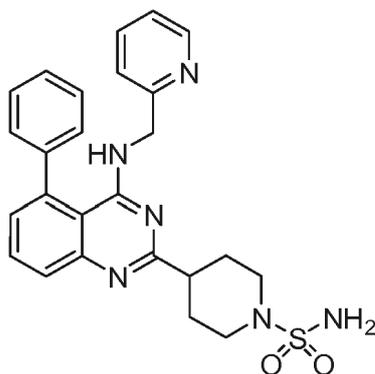


A una solución de clorosulfonilisocianato (0,03 ml, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió t-BuOH (0,16 ml, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 2-(1-(aminometil)ciclopropil)-5-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (del ejemplo 221, 80 mg, 0,21 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,42 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. Al finalizar este periodo, la mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera,

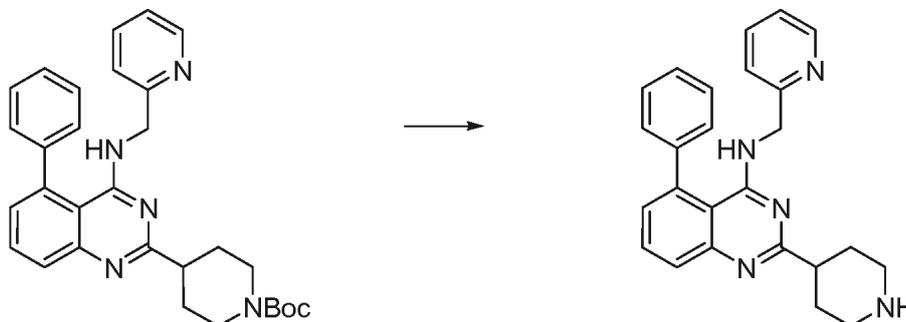
se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. Se añadió TFA (2 ml) al residuo y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para producir el Ejemplo 222 (25 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,24 (dd, 1H, *J* = 1,2 Hz, 7,2 Hz); 7,67-7,80 (m, 3H); 7,58-7,43 (m, 5H); 7,28-7,16 (m, 3H); 6,63 (s, 2H), 6,53 (s a, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 4,52 (d, 2H, *J* = 4 Hz), 3,45 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 1,28 (d, 2H, *J* = 4 Hz), 1,02 (d, 2H, *J* = 4 Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,93 min, [M+1] = 461,2; HPLC Método A1: pureza del 96,5 %, tiempo de retención = 5,91 min.

EJEMPLO 223 (referencia)

4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piperidin-1-sulfonamida

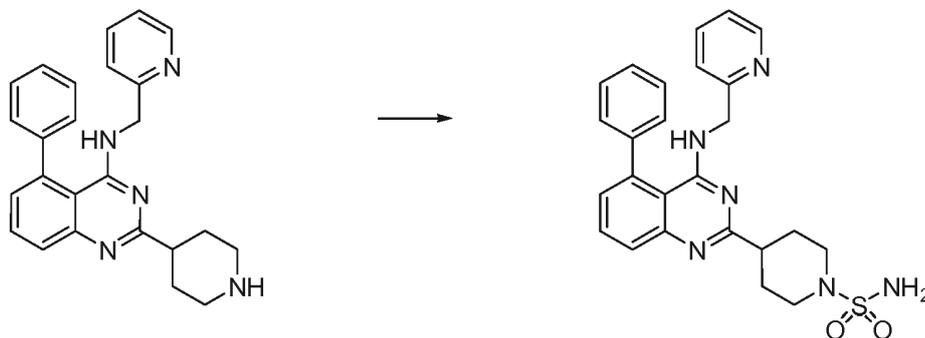


Etapas 1. Preparación de 5-fenil-2-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina



El compuesto 4-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 211, 0,2 g 0,4 mmol) se disolvió en 10 ml de HCl (2 M en éter). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó con NaHCO₃ sat. y la fase acuosa se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante recristalización con EtOAc para producir 5-fenil-2-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,13 g, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,21 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,58-7,40 (m, 5H), 7,30-7,15 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,56 (d, 2H, *J* = 4,0 Hz), 3,05 (d, 2H, *J* = 12,0 Hz), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H). CLEM Método W: tiempo de retención 1,43 min, [M+1] = 396,2; HPLC Método A1: pureza del 96,4 %, tiempo de retención = 9,00 min.

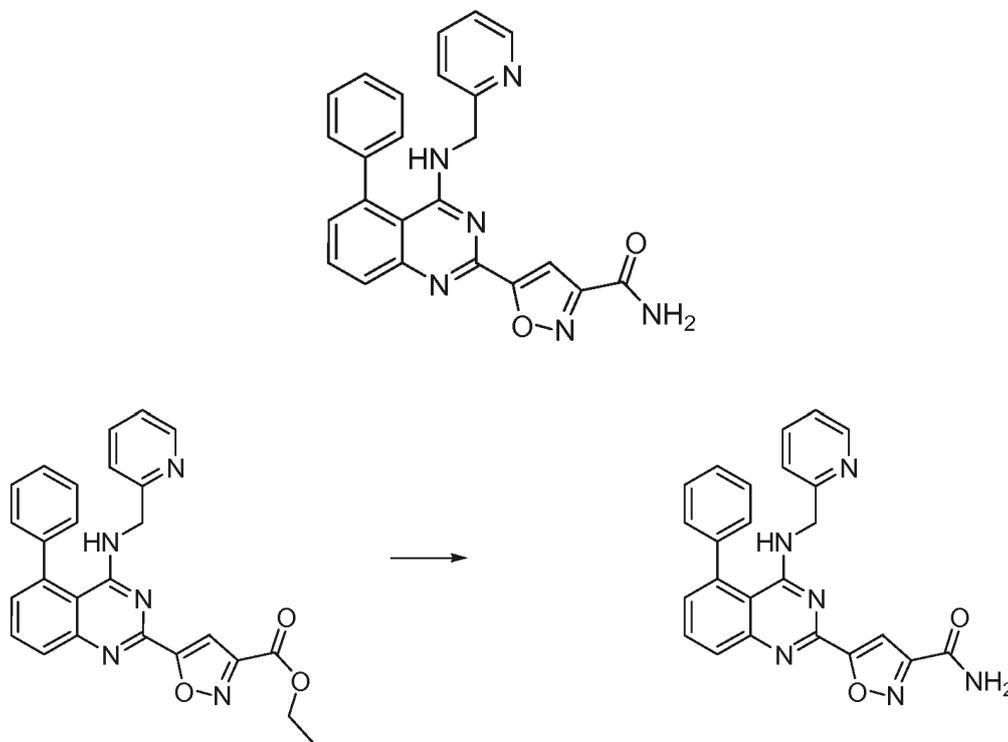
Etapa 2. Ejemplo 223



- 5 A una solución de clorosulfonilisocianato (0,035 ml, 0,25 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió t-BuOH (0,19 g, 0,25 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadió TEA (0,038 g, 0,37 mmol), seguido de 5-fenil-2-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,3 mmol) en DCM. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 3 h adicionales. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo. El residuo se trató con HCl etéreo (4 ml, solución 2 M). La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante recristalización usando EtOAc para producir el ejemplo 223 (0,038 g, rendimiento del 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,58-7,43 (m, 5H), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,73 (s a, 2H), 6,65 (t, 1H, *J* = 4,0 Hz), 4,58 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,55 (d, 2H, *J* = 12,0 Hz), 2,81-2,64 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H). CLEM Método V: tiempo de retención 1,62 min, [M+1] = 475; HPLC Método A1: pureza del 98,7 %, tiempo de retención = 6,26 min.

EJEMPLO 224 (referencia)

20 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-3-carboxamida



- 25 Una solución de 5-(5-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)quinazolin-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (del ejemplo 209, 0,075 g, 0,17 mmol) en NH₃ (2,0 M en MeOH, 5 ml) se calentó a 60 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, el sólido formado se filtró y se lavó con metanol enfriado con hielo para proporcionar el Ejemplo 224 (31 mg, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7,87-7,95 (m, 3H), 7,73 (dt, 1H, *J* = 1,6, 8 Hz), 7,45-7,64 (m, 5H), 7,37 (dt, 2H, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 2H), 7,25 (dd,

1H, $J = 6,0, 7,2$ Hz), 4,70 (d, 2H, $J = 4$ Hz). CLEM Método W: tiempo de retención 1,817 min, $[M+1] = 423,2$; HPLC Método A1: pureza del 99,3 %, tiempo de retención = 7,31 min.

EJEMPLOS 225 A 321

5

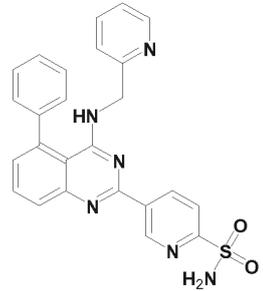
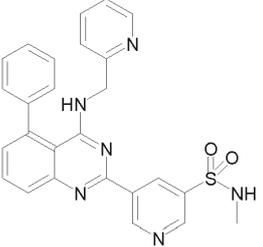
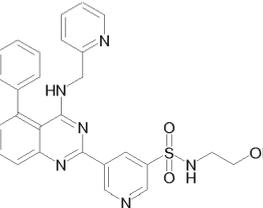
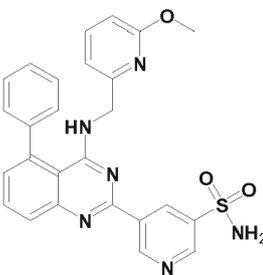
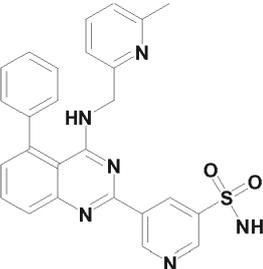
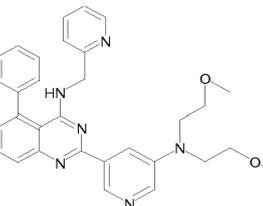
Los Ejemplos 225 a 321 se sintetizaron mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente. Los datos de HPLC/EM para cada compuesto se recogieron usando los métodos E-Z1 y la masa molecular se determinó mediante EM (ES) mediante la fórmula m/z . Tanto el tiempo de retención como los datos de EM para los Ejemplos 225 a 321 se indican en la Tabla 1c, en la que PM = peso molecular.

10

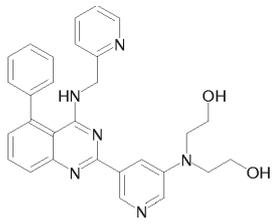
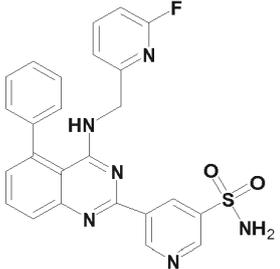
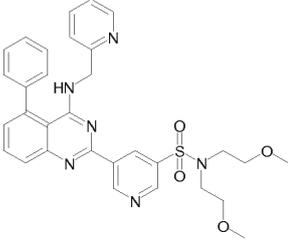
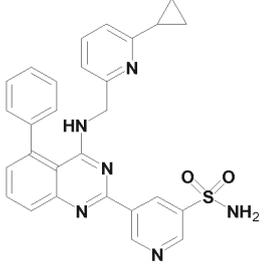
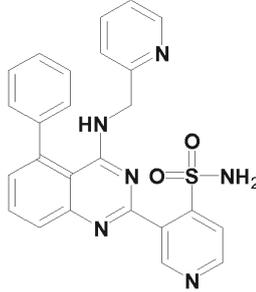
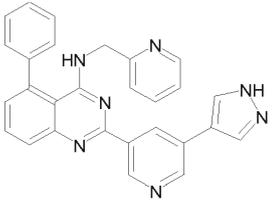
TABLA 1c

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
225		432,477	$[M+1]$ 433,0 Tr 1,86 min	E
226		447,491	$[M+1]$ 448,0 Tr 1,50 min	O
228		446,503	$[M+1]$ 447,0 Tr 1,49 min	O
229		536,528	$[M+1]$ 537,0 Tr 1,73 min	O

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
230		468,53	[M+1] 469,0 Tr 1,41 min	O
237		482,557	[M+1] 483,2 Tr 1,99 min	Y
242		512,583	[M+1] 513,2 Tr 1,80 min	Y
271		498,556	[M+1] 499,2 Tr 2,03 min	W
272		482,557	[M+1] 483,2 Tr 1,91 min	W
274		520,625	[M+1] 521,2 Tr 1,76 min	T

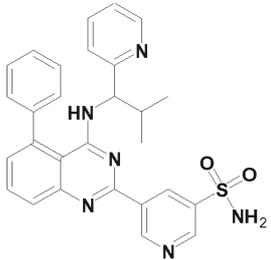
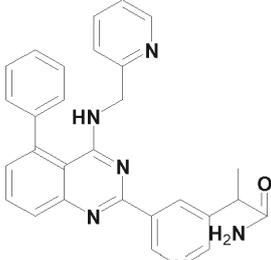
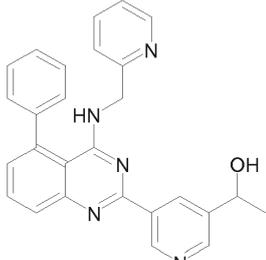
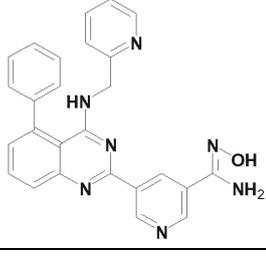
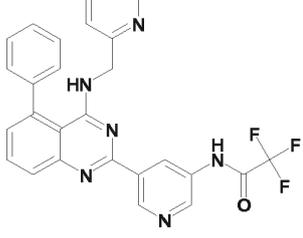
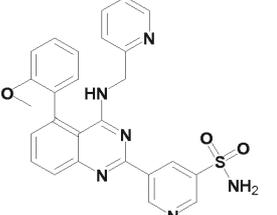
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
275		492,572	[M+1] 493,4 Tr 1,73 min	Y
276		486,521	[M+1] 487,2 Tr 1,95 min	W
277		584,689	[M+1] 585,2 Tr 1,83 min	T
289		508,594	[M+1] 509,2 Tr 1,58 min	T
290		468,53	[M+1] 469,2 Tr 1,42 min	T
291		455,513	[M+1] 456,2 Tr 1,86 min	Y

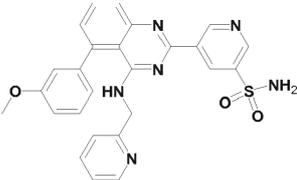
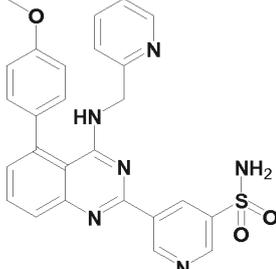
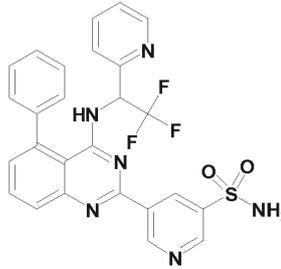
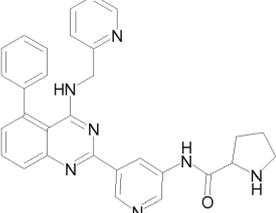
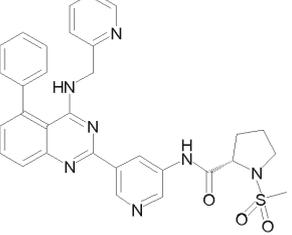
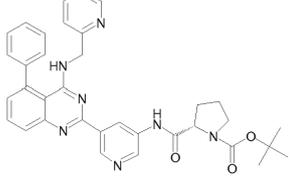
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
292		447,488	[M+1] 448,2 Tr 1,36 min	W
293		486,521	[M-1] 485,0 Tr 1,93 min	Y
294		536,528	[M+1] 537,0 Tr 1,96 min	T
295		524,637	[M-1] 523,2 Tr 2,10 min	Y
297		482,557	[M+1] 483,2 Tr 1,66 min	T
299		461,558	[M+1] 462,2 Tr 1,78 min	T

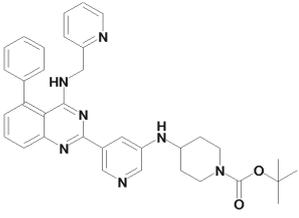
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
302		510,61	[M+1] 511,2 Tr 1,79 min	T
304		460,53	[M+1] 461,0 Tr 1,78 min	Y
306		433,504	[M+1] 434,2 Tr 1,60 min	V
307		447,491	[M+1] 447,9 Tr 1,79 min	Y
308		500,475	[M-1] 499,0 Tr 1,75 min	V
309		498,556	[M+1] 499,2 Tr 1,83 min	W

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
311		498,556	[M+1] 499,2 Tr 1,87 min	W
312		498,556	[M+1] 499,2 Tr 1,64 min	V
314		536,528	[M+1] 537,2 Tr 2,05 min	T
318		501,582	[M+1] 502,2 Tr 1,58 min	V
319		579,672	[M+1] 580,2 Tr 1,87 min	W
320		601,697	[M-1] 600,2 Tr 2,16 min	W

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Datos de CLEM	Método de CLEM
321		587,714	[M+1] 588,2 Tr 1,865 min	V

Nótese que los ejemplos anteriores, aunque ilustrativos de la presente invención, no están en orden secuencial y puede faltar algún número de ejemplo.

5 UTILIDAD

En general, se ha demostrado que los compuestos para el uso de la presente invención, tales como los compuestos concretos divulgados en los ejemplos anteriores, inhiben la subfamilia K_v1 de los canales de K^+ dependientes de voltaje (por ejemplo, mostrando valores de % de inhibición ≥ 29 %, preferentemente ≥ 30 %, más preferentemente ≥ 40 %, incluso más preferentemente ≥ 50 %, a una concentración 0,3 micromolar en un ensayo tal como aquellos más adelante). Al mostrar actividad como inhibidores de la subfamilia K_v1 de los canales de K^+ dependientes de voltaje, cabe esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedad humanas asociadas a la subfamilia K_v1 de canales de K^+ dependientes de voltaje.

15 Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como un inhibidor de I_{Kur} se conocen bien en la técnica y se describen en referencias tales como J. Gen. Physiol., 101(4):513-543 (Abr. 1993), y Br. J. Pharmacol., 115(2):267-274 (Mayo 1995).

20 Los ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto como inhibidor de otros miembros de la subfamilia K_v1 también se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, la inhibición de $K_v1.1$, $K_v1.2$ y $K_v1.3$ puede medirse usando procedimientos descritos por Grissmer, S. et al., Mol. Pharmacol., 45(6):1227-1234 (Jun. 1994); la inhibición de $K_v1.4$ puede medirse usando procedimientos descritos por Petersen, K.R. et al., Pflugers Arch., 437(3):381-392 (Feb. 1999); la inhibición de $K_v1.6$ puede medirse usando procedimientos descritos por Bowlby, M.R. et al., J. Neurophysiol. 73(6):2221-2229 (Jun. 1995); y la inhibición de $K_v1.7$ puede medirse usando procedimientos descritos por Kalman, K. et al., J. Biol. Chem., 273(10):5851-5857 (Mar. 6, 1998).

Los compuestos para el uso de la presente invención se probaron en uno de los ensayos descritos justo anteriormente y se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 2 a continuación.

30

Tabla 2

Ejemplo	$K_v1.5$ (% de inhibición a 0,3 μM)
7	95,7
29	65,3
32	53,1
105	98,7

En la Tabla 3 siguiente se exponen datos de los compuestos divulgados (véase la patente de EE. UU. n.º 7.713.983). Se cree que estos datos demuestran la inesperada capacidad de los compuestos para el uso de la presente invención para aumentar significativamente la inhibición de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ dependientes de voltaje.

35

TABLA 3

Compuesto	$K_v1.5$ (% de inhibición a 0,3 μM)	Réplicas
Ejemplo 578 Documento US 7.713.983	20,5 \pm 2,3	2
Ejemplo 580 Documento US 7.713.983	5,3 \pm 5,1	2
Ejemplo 68 Documento US 7.713.983	8,5 \pm 6,9	2
Ejemplo 82 Documento US 7.713.983	5,6 \pm 3,8	2

Además, en los compuestos para uso de la presente invención, tales como los compuestos particulares divulgados en los ejemplos anteriores, se evaluó su eficacia como inhibidores de la actividad del receptor de cinasa. Los compuestos se analizaron en el ensayo o ensayos que se indican a continuación para la inhibición de la actividad cinasa y los resultados se muestran en la Tabla 4. Basándose en los resultados, se cree que los compuestos para uso de la presente invención, tales como los compuestos particulares divulgados en los ejemplos precedentes, no son eficaces en la inhibición de la actividad del receptor de cinasa y por tanto no serían eficaces como inhibidores o moduladores de la actividad del receptor de cinasa.

Ensayo de cinasa con Caliper

Los análisis se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue 30 μ l preparados a partir de adiciones de 15 μ l de enzima y sustratos (péptido con fluoresceína y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, Ph 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, 0,015 % de Brij35 y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de proteína cinasa purificada con sustratos y compuestos de ensayo. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min y se terminó mediante la adición a cada muestra de 30 μ l de EDTA. La mezcla de reacción se analizó en el Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación por electroforesis del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con reacciones de control sin enzima para el 100 % de inhibición y reacciones con solo vehículo para el 0 % de inhibición. Se usó ATP a una concentración final equivalente a la K_m y la concentración del sustrato peptídico fue 1,5 μ M. Se generaron curvas de respuesta a dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la actividad cinasa (CI_{50}). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de CI_{50} se obtuvieron por análisis de regresión no lineal.

TABLA 4

Ejemplo	LLE FI13 (Ci50, uM)	LLE GSK3B (Ci50, uM)	LLE IGF1R (Ci50, uM)	LLE IKKE (Ci50, uM)	LLE IRAK-4 (Ci50, uM)	LLE IRAK1 (Ci50, uM)	LLE mAurA (Ci50, uM)	LLE PIM1 (Ci50, uM)	LLE_ABL1 (%INH, 50uM)	LLE_AURO RA-B (Ci50, uM)
1*	—	50,00	—	50,00	50,00	50,00	—	—	—	50,00
7	—	50,00	—	—	50,00	—	—	—	—	—

* Sólo referencia, no se reivindica.

Ejemplo	LLE_BMX (Ci50, uM)	LLE_BTK (Ci50, uM)	LLE_CDK2E (Ci50, uM)	LLE_CDK5 (Ci50, uM)	LLE_CDK5/p25 (Ci50, uM)	LLE_CK1A1(Ci50, uM)	LLE_CK2A1(Ci 50, uM)	LLE_CK2A2 (Ci50, uM)	LLE_IGF1R (Ci50, uM)	LLE_IRAK1 (Ci50, uM)
1*	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—	—	—	50,00
7	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—	50,00	—	—

* Sólo referencia, no se reivindica.

Ejemplo	LLE_ITK (Ci50, uM)	LLE_JAK1 (Ci50, uM)	LLE_JAK2 (Ci50, uM)	LLE_JAK3 (Ci50, uM)	LLE_Lck (Ci50, uM)	LLE_LYNA (Ci50, uM)	LLE_mAurA (Ci50, uM)	LLE_PIM1 (Ci50, uM)	LLE_PLK1 (Ci50, uM)	LLE_SRC (Ci50, nM)
1*	50,00	—	23,87	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—
7	50,00	—	50,00	50,00	50,00	50,00	—	—	—	—

* Sólo referencia, no se reivindica.

Ejemplo	LLE_TAK1 (Ci50, uM)	LLE_TBK1 (Ci50, uM)	LLE_TEC (Ci50, uM)	LLE_TPL2 CAL (Ci50, uM)	LLE_TXK (Ci50, uM)	LLE_TYK2_887 (Ci50, uM)
1*	50,00	50,00	50,00	—	50,00	50,00
7	—	—	50,00	—	—	50,00

* Sólo referencia, no se reivindica.

A la luz de lo anterior, se cree que los compuestos para uso de

la presente invención muestran inesperadas ventajas sobre los compuestos previamente divulgados en la técnica. Se cree que los compuestos

5 para uso

de la presente invención demuestran una combinación deseable de la actividad inhibidora de la subfamilia K_v1 y mínima potencia contra las cinasas o los canales iónicos de Na^+ . Además, se cree que el Ejemplo 7 demuestra una combinación deseable de la actividad inhibidora de la subfamilia K_v1 y las características farmacológicas incluyendo un sorprendentemente bajo grado de penetración en el cerebro en las especies en combinación con indicaciones de

10

eficiencia elevada y de criterios de seguridad mejorados, por ejemplo selectividad mejorada de los canales iónicos como se en los estudios de hERG y canales de iones de Na^+ .

Los compuestos

para uso

15 dentro del alcance de la presente invención inhiben la subfamilia K_v1 de canales de K^+ dependientes de voltaje y, como tal, se cree que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversos trastornos: arritmias cardíacas, incluidas las arritmias supraventriculares, arritmias auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular, complicaciones de isquemia cardíaca, y uso como agentes para controlar la frecuencia cardíaca; angina de pecho, incluyendo alivio de los síntomas de Prinzmetal, síntomas vasoespásticos y síntomas variantes; trastornos gastrointestinales, incluyendo esofagitis por

20

reflujo, dispepsia funcional, trastornos de la motilidad (incluyendo estreñimiento y diarrea) y síndrome del intestino irritable; trastornos del músculo liso vascular y visceral, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad vascular periférica (incluida la claudicación intermitente), insuficiencia venosa, impotencia, espasmo cerebral y coronario, y enfermedad de Raynaud; enfermedad inflamatoria e inmunológica, incluidas enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide, rechazo de injerto, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y aterosclerosis; trastornos de la proliferación celular, incluyendo restenosis y cáncer (incluida la leucemia); trastornos del sistema de audición; trastornos del sistema visual, incluida degeneración macular y cataratas; diabetes, incluidas retinopatía diabética, nefropatía diabética; enfermedades musculares, incluyendo miotonía y emaciación; neuropatía periférica; trastornos de la cognición; migraña; pérdida de

25

memoria, incluidas enfermedad de Alzheimer y demencia; disfunción motora mediada por el SNC, incluidas enfermedad de Parkinson y ataxia; epilepsia y otros trastornos mediados por los canales iónicos.

30

Como inhibidores de la subfamilia K_v1 de canales de K^+ dependientes de voltaje, se cree que los compuestos para uso de la presente invención son útiles para tratar otros varios trastornos, incluyendo resistencia al trasplante de

35

órganos o tejidos, enfermedades del injerto contra el huésped causadas por trasplantes de médula ósea, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, diabetes mellitus de inicio en la juventud o de inicio reciente, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide buloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedemas,

40

vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial corneal, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías aéreas reversibles, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónica o incurable, asma tardía e

45

hiperrespuesta de las vías aéreas, bronquitis, úlceras gástricas, daños vasculares causados por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad intestinal isquémica, enfermedades intestinales inflamatorias, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, enfermedades mediadas por el leucotrieno B₄, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Basedow, aplasia pura y de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T,

55

arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinófila, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar, substancia ósea dentis, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando la germinación de pelo y/o estimulando la generación de pelo y el crecimiento de pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión isquémica por reperusión de órganos que se produce tras conservación, trasplante o enfermedad isquémica, shock endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal isquémica aguda, insuficiencia renal crónica, toxicosis causada por oxígeno o fármacos en los pulmones, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura alcalina corneal, dermatitis eritema

60

multiforme, dermatitis bullosa lineal por IgA y dermatitis cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histamina o leucotrieno C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis

65

5 autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, shock o anoxia, hepatitis por el virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda o crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

10 Los compuestos para uso de la presente invención son posibles agentes antiarrítmicos que son útiles en la prevención y el tratamiento (incluido el alivio parcial o la curación) de arritmias. Como inhibidores de $K_v1.5$, los compuestos para uso dentro del alcance de la presente invención son particularmente útiles en la prevención y tratamiento selectivos de las arritmias supraventriculares, tales como fibrilación auricular y aleteo auricular. Por "prevención y tratamiento selectivos de las arritmias supraventriculares" se entiende la prevención o el tratamiento de arritmias supraventriculares en las que la proporción entre la prolongación del periodo refractario efectivo auricular y la prolongación del periodo refractario efectivo ventricular es superior a 1:1. Esta proporción también puede ser mayor que 4:1, incluso mayor que 10:1. Además, la proporción puede ser tal que la prolongación del periodo de respuesta refractario efectivo auricular se consigue sin una prolongación significativamente detectable del periodo refractario efectivo ventricular.

20 Además, los compuestos para uso dentro del alcance de la presente invención bloquean $I_{K_{Kur}}$ y, por tanto, pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de todas las afecciones asociadas con la $I_{K_{Kur}}$. Una "afección asociada a la $I_{K_{Kur}}$ " es un trastorno que puede evitarse, aliviarse parcialmente o curarse mediante la administración de un bloqueante de $I_{K_{Kur}}$. Se sabe que el gen de $K_v1.5$ se expresa en tejido estomacal, tejido intestinal/de colon, arterias pulmonares y en las células beta pancreáticas. Por tanto, la administración de un bloqueante de $I_{K_{Kur}}$ puede proporcionar tratamiento útil para trastornos tales como: esofagitis por reflujo, dispepsia funcional, estreñimiento, asma y diabetes. Además, se sabe que $K_v1.5$ se expresa en la adenohipófisis. Por tanto, la administración de un bloqueante de $I_{K_{Kur}}$ puede estimular la secreción de hormona del crecimiento. Adicionalmente, los inhibidores de $I_{K_{Kur}}$ pueden ser útiles en los trastornos de proliferación celular, tales como leucemia, y enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.

30 Por tanto la presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para la prevención o el tratamiento de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos más adelante pueden emplearse con los compuestos de la invención para uso en los presentes métodos. En los procedimientos de la presente invención, dichos otros agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes, de forma simultánea o después de la administración del compuesto o compuestos para uso de la presente invención.

40 DOSIFICACIÓN Y FORMULACIÓN

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas como se definen en las reivindicaciones y que comprenden al menos uno de los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, o sales de los mismos capaces de prevenir o tratar uno o más de los trastornos anteriormente mencionados en una cantidad eficaz de los mismos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención contienen otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

55 Los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente los compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente en los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingual: bucal; parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables acuosas o no acuosas); por vía nasal, tal como pulverizador nasal; por vía tópica, tal como en forma de una crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones monodosis que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los presentes compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. En el caso en el que los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente los compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente en los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, se estén administrando para prevenir o tratar arritmias, los compuestos se pueden

administrar para conseguir conversión química al ritmo sinusal normal u, opcionalmente, pueden usarse junto con cardioconversión eléctrica.

5 Las composiciones de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata, que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula Ib y/o Ic, preferentemente 10 los compuestos ejemplificados en los ejemplos, más preferentemente en los Ejemplos 7, 29, 32 y 105, incluso más preferentemente, los Ejemplos 7 y 32, todavía incluso más preferentemente, el Ejemplo 7, también pueden administrarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Formas de ejemplo que se pueden usar son pastillas moldeadas, comprimidos o pastillas liofilizadas. Entre las composiciones de ejemplo se incluyen las que formulan el presente compuesto o compuestos con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, 15 lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden estar incluidos en dichas formulaciones los excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones pueden incluir también un excipiente para ayudar a la adhesión a las mucosas, tal como hidroxipropilcelulosa (HOC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para facilidad de fabricación y uso.

25 Las composiciones a modo de ejemplo para la administración nasal por aerosol o inhalación incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

30 Las composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico u otros agentes de suspensión, dispersión o humidificación adecuados, incluidos mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

35 Las composiciones a modo de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios, que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

40 Las composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral glicificado con polietileno).

45 Un experto en la materia puede determinar la cantidad eficaz de un compuesto para uso de la presente invención e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un humano adulto de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo al día, que puede administrarse en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Debe entenderse que el nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección concreta. Los sujetos 50 preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a los trastornos mencionados anteriormente.

55 Los compuestos para uso de la presente invención se emplean en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente y otros trastornos, seleccionados entre: otros agentes antiarrítmicos, tales como agentes de clase I (por ejemplo, propafenona), agentes de clase II (por ejemplo, carvediol y propranolol), agentes de clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida), agentes de clase IV (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), antagonistas de 5HT (por ejemplo, sulamserod, serralina y tropsetron), y dronedarona; bloqueantes de los canales de calcio (tanto de tipo L como de tipo T) tal como diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mybefradil; inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de la COX-1 y/o la COX-2) tal como aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, CELEBREX®, VIOXX® y AINE; agentes antiplaquetarios tal como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatide y tirofiban), antagonistas de P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, cangrelor, ticlopidina y CS-747), antagonistas de P2Y1, antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), aspirina e inhibidores de la PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina; 65 diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida metilclorotiazida, triclorometiazida, polilitiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida,

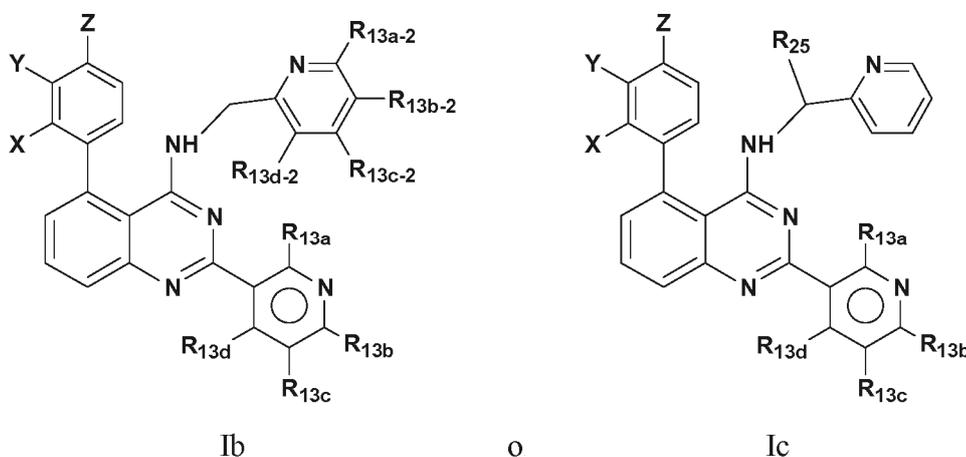
musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; agentes antihipertensores tales como bloqueantes alfa adrenérgicos, bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la renina, inhibidores de la ECA, (por ejemplo, captoprilo, zofenoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, ceranoprilo, cilazopril, delapril, pentoprilo, quinaprilo, ramiprilo, lisinoprilo), antagonistas de la A II (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas de ET (por ejemplo, sitaxentán, atrasentán y compuestos divulgados en las patentes de EE. UU. n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonistas dobles de ET/AII (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neural (NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ECA) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), nitratos, y combinaciones de dichos agentes antihipertensores; agentes anti-trombóticos/trombolíticos tales como el activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa (tal como razaxaban), inhibidores del XIa, inhibidores de la trombina (por ejemplo, hirudina y argatroban), inhibidores de PAI-1 (es decir., inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de la α 2-antiplasmina, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa, complejo activador de estreptocinasa plasminógeno anisolado, y activadores del plasminógeno de glándulas salivares o animales; anticoagulantes tales como warfarina y heparinas (incluidas las heparinas sin fraccionar y de bajo peso molecular, tal como enoxaparina y dalteparina); inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina o atavastatina o visastatina); otros agentes reductores del colesterol/lípidos tales como inhibidores de escualeno, fibratos, y secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, QUESTRAN®); agentes antiproliferativos tales como ciclosporina A, TAXOL®, FK 506, y adriamicina; agentes antitumorales tales como TAXOL®, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino; agentes anti-diabéticos tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida (es decir., GLUCOVANCE®), tiazolidinonas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de α P2 e inhibidores de DP4; miméticos tiroideos (incluidos los antagonistas del receptor tiroideo) (por ejemplo, tirotropina, politiroide, KB-130015, y dronedarona); antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerinona; secretagogos de la hormona del crecimiento; agentes antiosteoporóticos (por ejemplo, alendronato y raloxifeno); agentes de terapia de sustitución hormonal tales como estrógenos (incluidos los estrógenos conjugados en premarina), y estradiol; anti-depresivos tales como nefazodona y sertralina; agentes anti-ansiedad tales como diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina; anticonceptivos orales; agentes antiulcerosos y para la enfermedad del reflujo gastroesofágico tales como famotidina, ranitidina y omeprazol; agentes anti-obesidad tales como orlistat; glicósidos cardíacos incluidos digitálicos y ouabaina; inhibidores de la fosfodiesterasa, incluidos los inhibidores de la PDE III (por ejemplo, cilostazol), e inhibidores de la PDE V (por ejemplo, sildenafil); inhibidores de la proteína tirosina cinasa; agentes anti-inflamatorios esteroideos tales como prednisona y dexametasona; y otros agentes anti-inflamatorios tales como ENBREL®. Las combinaciones pueden coformularse o en forma de kit envasados proporcionando dosificaciones adecuadas para coadministración.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos para uso de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o de otra manera como determine un experto en la materia.

Aunque la presente invención se ha descrito haciendo énfasis en formas de realización particulares, será obvio para los expertos en la materia que pueden usarse variaciones en los compuestos y procedimientos particulares y que se pretende que la invención se ponga en práctica de otros modos distintos a los específicamente descritos en el presente documento. En consecuencia, la presente invención incluye todas las modificaciones abarcadas dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmulas (Ib) o (Ic)



5

o un enantiómero, un diastereómero, un tautómero o una sal de los mismos, para su uso en terapia en combinación con al menos otro agente terapéutico seleccionado de agentes antiarrítmicos; bloqueadores de los canales de calcio; inhibidores de la ciclooxigenasa; agentes antiplaquetarios; diuréticos agentes antihipertensivos; agentes antitrombóticos/trombolíticos; anticoagulantes; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; agentes reductores de colesterol/lípidos; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; agentes antidiabéticos; antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; agentes antiosteoporosis; agentes de terapia de reemplazo hormonal; antidepresivos, agentes contra la ansiedad; anticonceptivos orales; agentes antiúlceras y enfermedad por reflujo gastroesofágico; agentes antiobesidad; glucósidos cardíacos; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de la proteína tirosina quinasa; y agentes antiinflamatorios;

10

15

en las que:

X es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

Y es H, F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

20

Z es H, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₁₀ o haloalquilo C₁₋₁₀;

R_{13a} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

25

R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

30

R_{13b} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

35

40

R_{13b-2} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alquenilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

45

R_{13c} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, cianoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀,

haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, en donde el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{13c-2} es independientemente H, -OH, F; Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -(CH₂)_n-NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{13d} es independientemente H, -OH, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{13d-2} es independientemente H, -OH, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, un heteroarilalquilo C₁₋₁₀ de 4 a 12 miembros, -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el alqueno, el alcoxi, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₁₄, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R_{14a}, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₂₄, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; o R_{24a}, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

R₂₅, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

R₂₆ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

m es de 0 a 4; y

n es de 1 a 4;

con la condición de que X, Y, Z, R_{13a}, R_{13b}, R_{13d}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2} y R_{13d-2} no sean todos H cuando R_{13c} es -C(=O)N(C₂H₄OCH₃)₂, -SO₂N(C₂H₄OH)₂.

2. El compuesto, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o la sal del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X, Y, Z, R_{13a}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d} y R_{13d-2} son H;

R_{13b}, en cada aparición, es independientemente H, alcoxi C₁₋₁₀ o -NR₁₄R₁₄;

R_{13c}, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -CONR₁₄R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, en donde el cicloalquilo y el heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más R_{14a} y el heteroarilo consiste en átomos de carbono y 1, 2 o 3

heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S u O;

R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OCF₃, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, -NR₂₄R₂₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

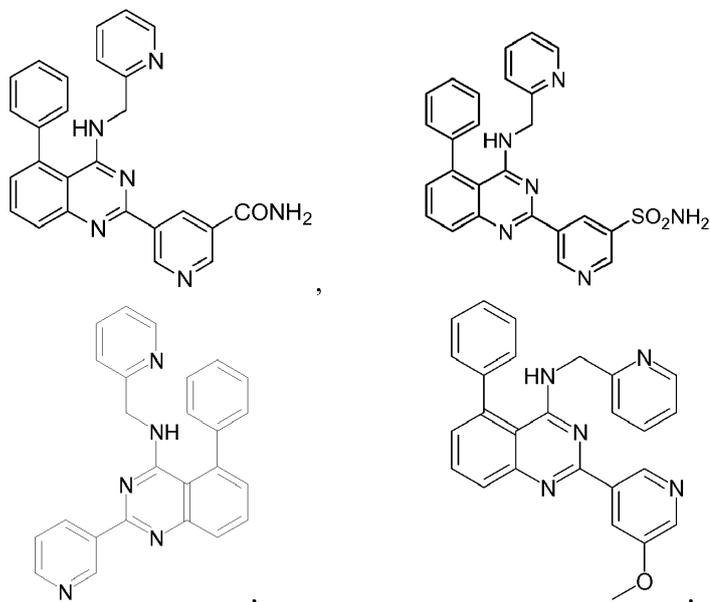
R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el alquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} y el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

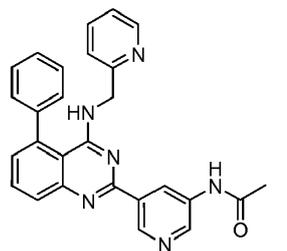
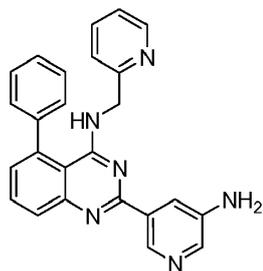
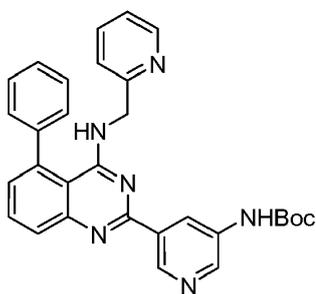
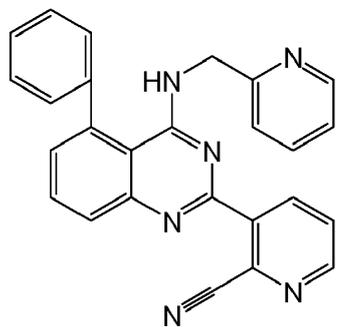
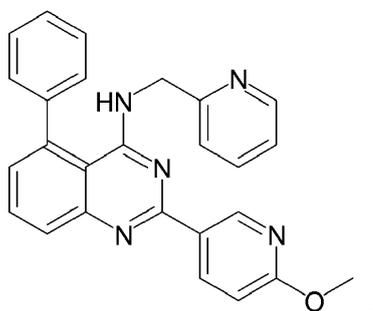
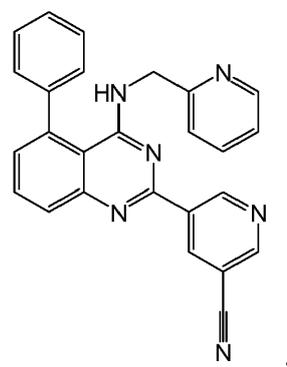
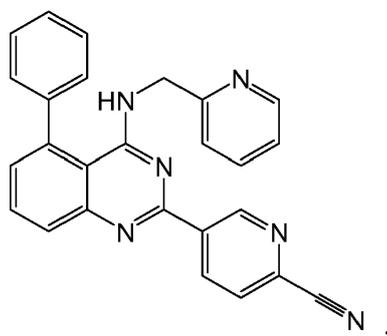
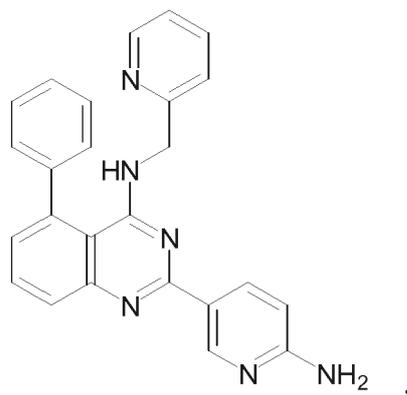
R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros, un heterociclilo de 4 a 12 miembros, -CN, -CO₂R₂₅, -OCF₃, -OR₂₅, -CONR₂₅R₂₅, -NR₂₅R₂₅ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₁₀, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O;

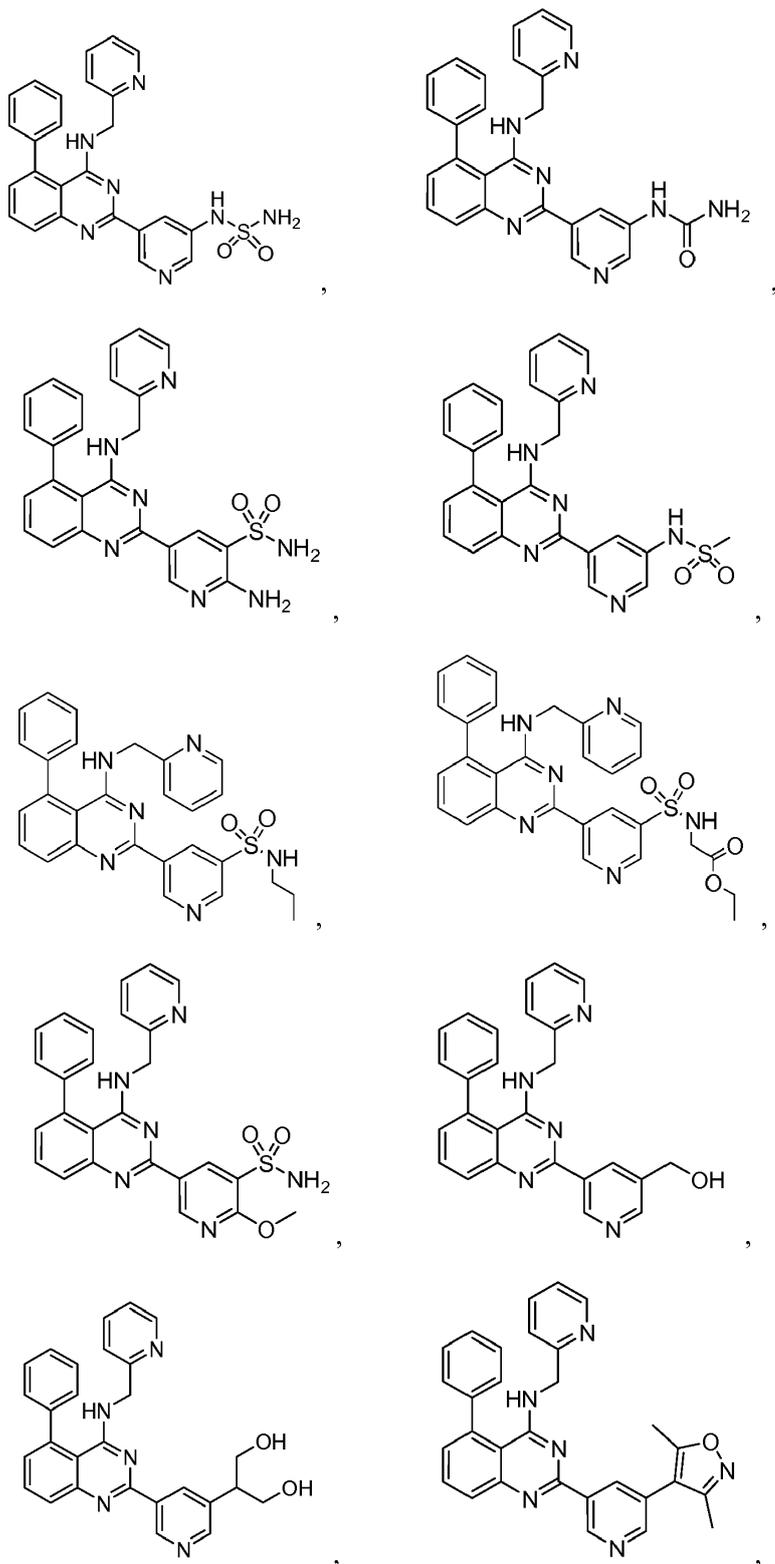
R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O; y

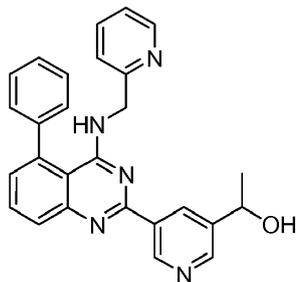
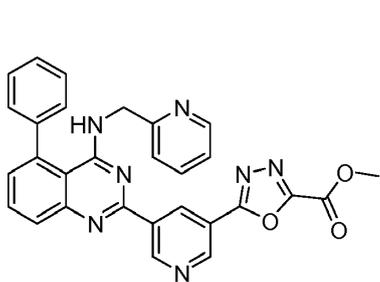
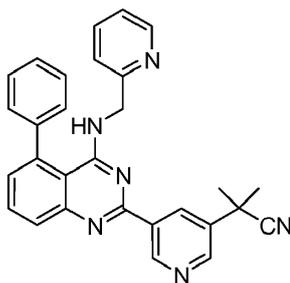
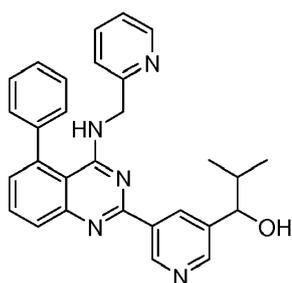
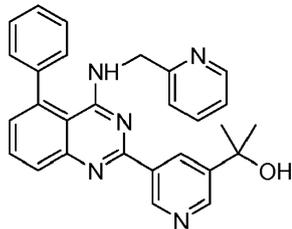
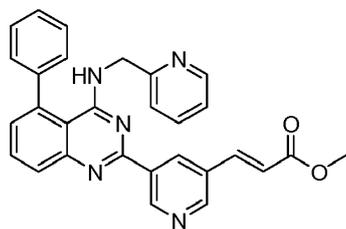
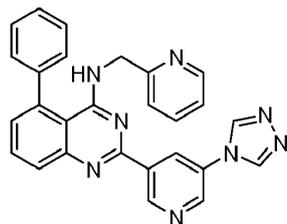
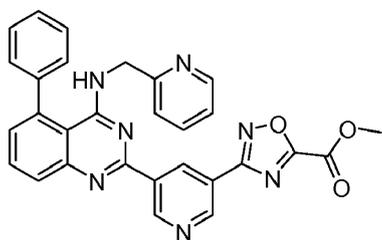
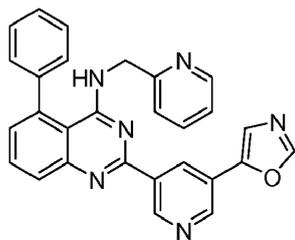
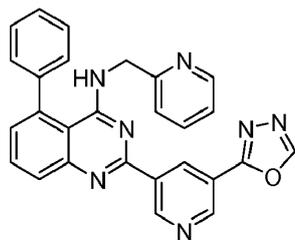
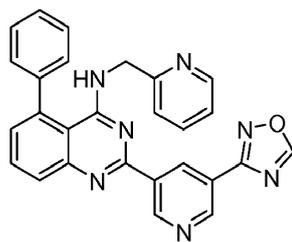
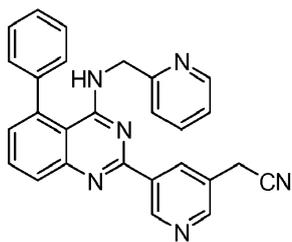
R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 4 a 12 miembros o un heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo consisten en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, S u O.

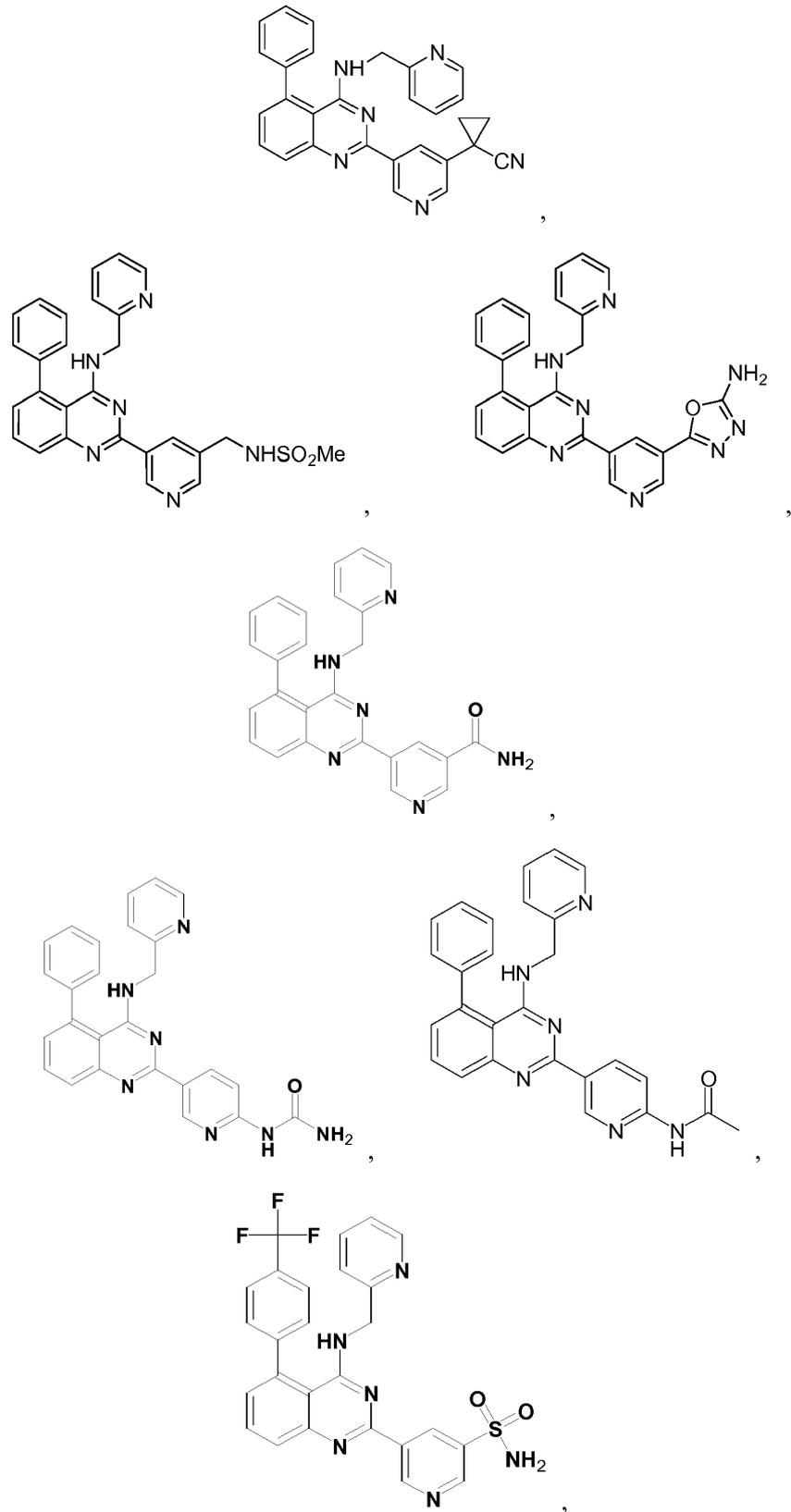
3. Un compuesto o un enantiómero, diastereómero, tautómero o la sal del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

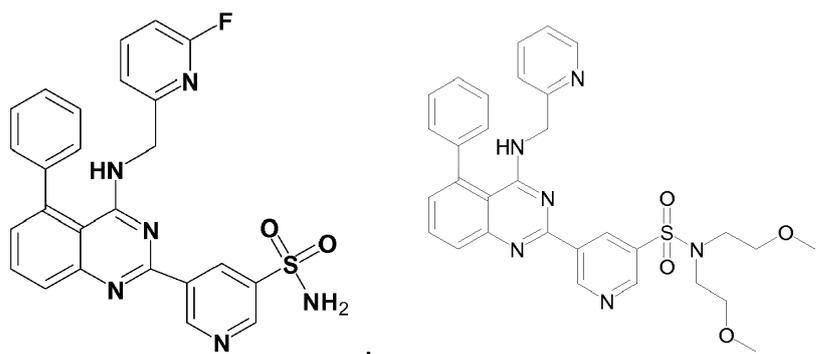
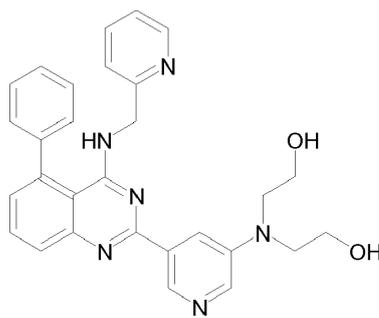
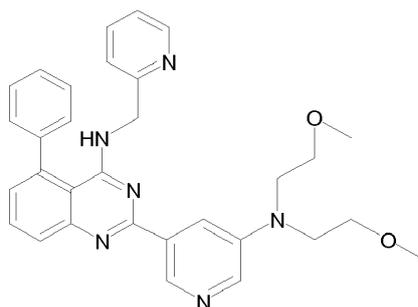
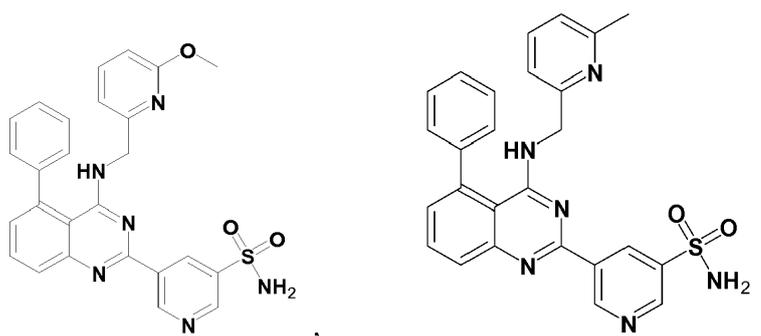
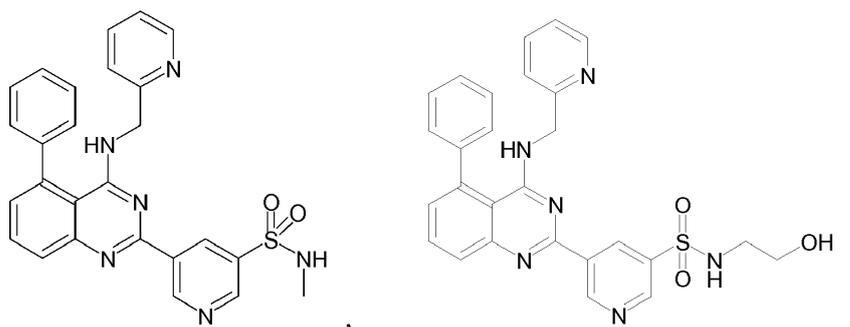


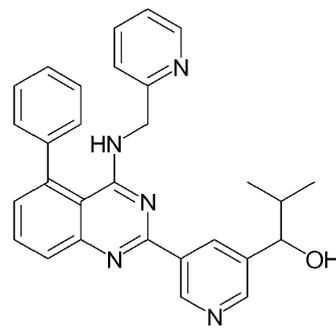
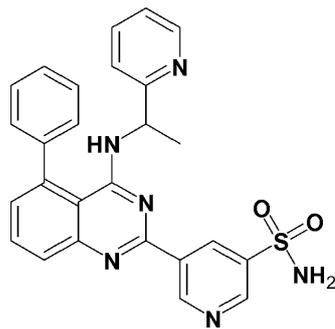
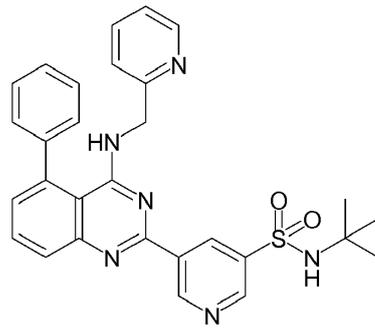
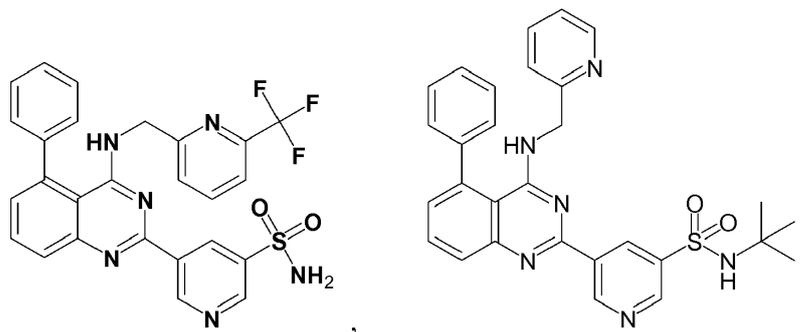
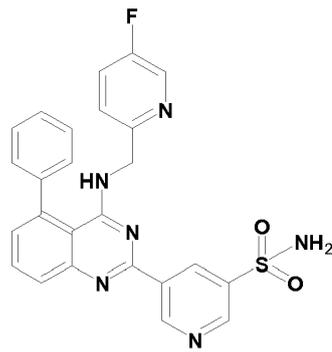
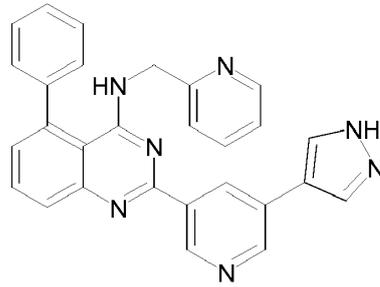
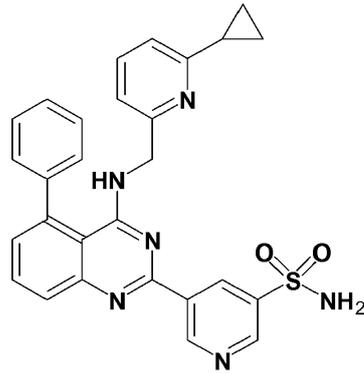


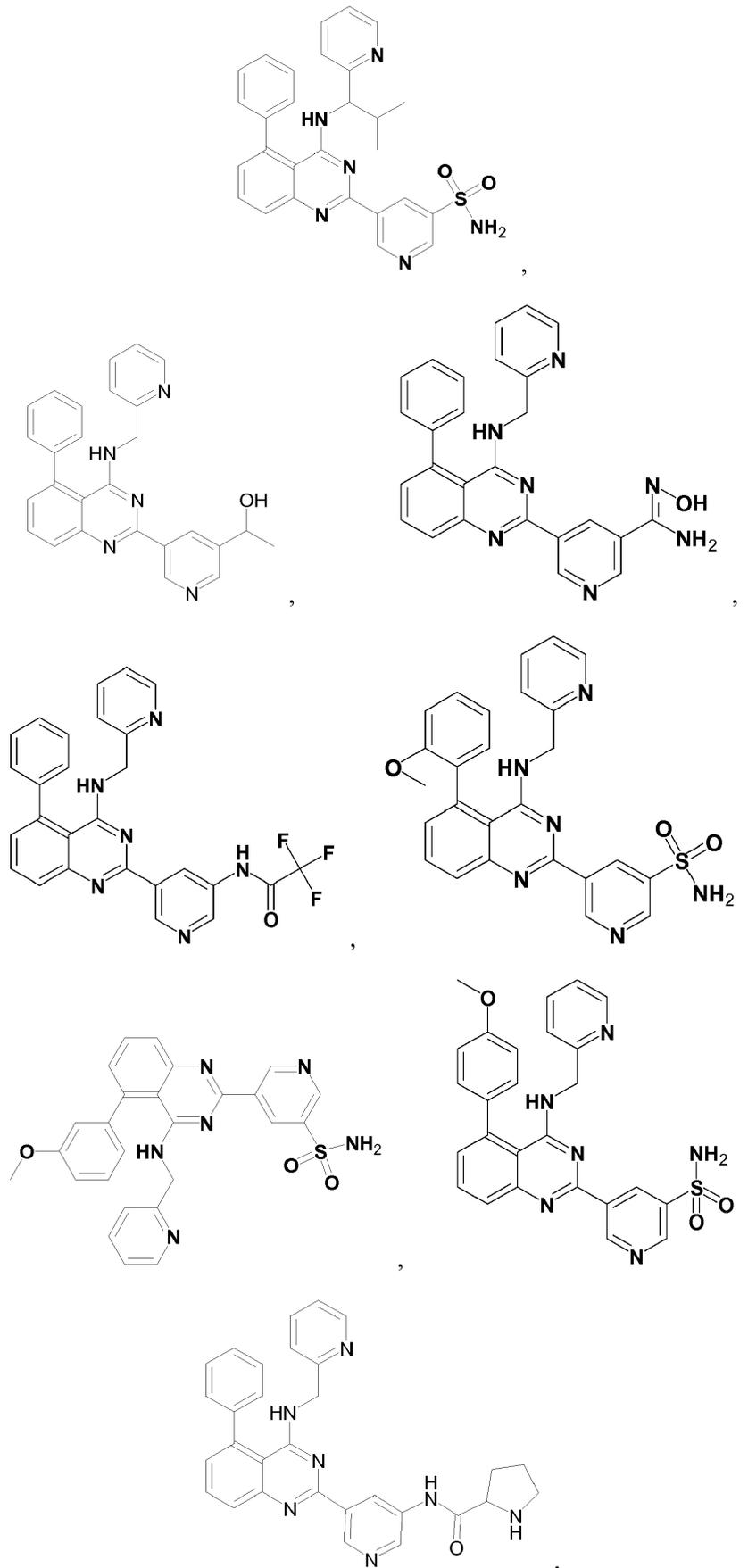


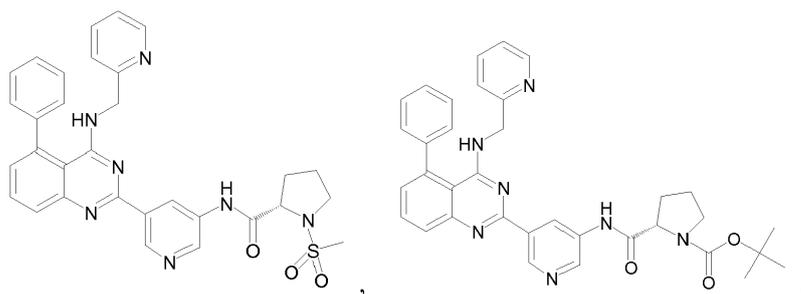




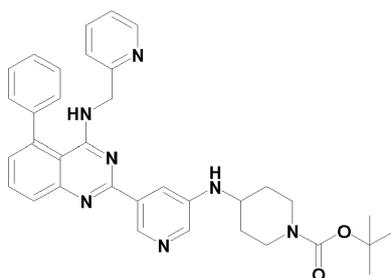




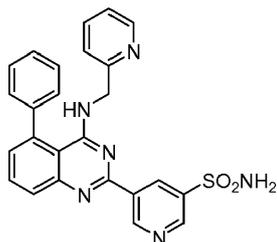




y



4. Un compuesto o un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



5. Un compuesto o un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el tratamiento o la prevención de la arritmia.

5 6. Un compuesto o un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para controlar la frecuencia cardíaca.

7. Un compuesto o un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde al menos otro agente terapéutico es un agente antitrombótico/antitrombolítico.

8. Un compuesto o un enantiómero, un diastereómero o una sal del mismo, para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente antitrombótico/antitrombolítico es un inhibidor del factor Xa.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmulas (Ib) o (Ic) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un enantiómero, un diastereómero una o sal del mismo, y al menos otro agente terapéutico seleccionado de agentes antiarrítmicos; bloqueadores de los canales de calcio; inhibidores de la ciclooxigenasa; agentes antiplaquetarios; diuréticos; agentes antihipertensivos; agentes antitrombóticos/trombolíticos; anticoagulantes; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; agentes reductores de colesterol/lípidos; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; agentes antidiabéticos; antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; agentes antiosteoporosis; agentes de terapia de reemplazo hormonal; antidepresivos; agentes contra la ansiedad; anticonceptivos orales; agentes antiúlceras y enfermedad por reflujo gastroesofágico; agentes antiobesidad; glucósidos cardíacos; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de la proteína tirosina quinasa; y agentes antiinflamatorios.

10

15

10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el otro agente terapéutico es un agente antitrombótico/antitrombolítico.

20 11. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, la que el agente antitrombótico/antitrombolítico es un inhibidor del factor Xa.